FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE TOURS

ANNÉE 1967

N° 25

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

Par

MADAME CHRÉTIEN-PAIRAUD JEANNE

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE NANTES

Née le 14 Février 1940, à MONTOURNAIS (Vendée)

Présentée et soutenue publiquement le 15 JUIN 1967

TITRE :

INDICATIONS ET RÈGLES THÉRAPEUTIQUES APRÈS LE DIAGNOSTIC D'UN ÉPITHÉLIOMA INTRA-ÉPITHÉLIAL DE LA FILIÈRE CERVICO-VAGINALE

(A propos de 10 observations)

Président de Thèse : 23 Pays Bas Loyola

M. le Professeur P.-A. RICHARD

Membres du Jury :

M. le Professeur J.-J. LIEFFRING

M. le Professeur P. JOBARD

M. le Professeur Agrégé J.-H. SOUTOUL

Imp. A. COLLINET
38, Rue Champoiseau
TOURS — 1967

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE TOURS

Année 1967 N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

Par

Madame CHRETIEN - PAIRAUD Jeanne

Ancien Externe des Hôpitaux de NANTES.

Née le 14 Février 1940 à MONTOURNAIS (Vendée)

Présentée et soutenue publiquement le

Titre :

INDICATIONS ET REGLES THERAPEUTIQUES APRES LE DIAGNOSTIC D'UN "EPITHELIOMA INTRA-EPITHELIAL" DE LA FILIERE CERVICO-VAGINALE

(A propos de 10 observations)

Président de Thèse :

M.le Professeur A. RICHARD

Membres du Jury :

M. le Professeur J. J. LIEFFRING

M. le Professeur P. JOBARD

M. le Professeur Agrégé J.H. SOUTOUL

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE TOURS.

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

Doyen : Professeur G. DESBUQUOIS

Assesseur : Professeur M. A. DURAND

Secrétaire : Monsieur J. GANNIER.

Doyen Honoraire : Professeur E. ARON

PROFESSEURS HONORAIRES.

BONNIN - DENOYELLE - FROMENTY - GAUDEAU - HUC - LETELLIER - MERCIER - PALIN.

PROFESSEURS TITULAIRES.

ARDOUIN Paul	Oto-Rhino-Laryngologie
ARNAUD Robert	Bactériologie
ARON Emile	Clinique Médicale
BARRE Maurice	Chimie Pharmacie
BOULARD Pierre	Hygiène et Hydrologie
COMBESCOT Charles	Zoologie
CROUZAT-REYNES Gérard	Physique Pharmaceutique
DESBUQUOIS Georges	Clinique Médicale Infantile
DURAND Marc	Matière Médicale
GARESTIER Raymond	Botanique et Biologie Végétale
GAUTIER Jacques	Thérapeutique
GOUAZE André	Anatomie
GRECO Jean Marie	Séméiologie Chirurgicale
HUSSENSTEIN Jean	Clinique Chirurgicale Orthop.
JOBARD Pierre	Anatomie Pathologique
LARMANDE Aimé	Ophtalmologie
LIEFFRING J. Jacques	Technique Opératoire
MAILLET Marc	Histologie
RAYNAUD Robert	Pathologie Médicale
RICHARD Auguste	Clinique Obstétricale & Gynec.
ROUZAUD Marcel	Clinique Neuro-Psychiatrique

THOUVENOT Joseph	Physiologie
VACHER Jean	Médecine Légale et Sociale
VANDOOREN Michel	Pathologie Chirurgicale
VIALARD-GOUDOU Axel	Pharmacie Galénique
VIALLE Pierre	Clinique Chirurgicale
WEILL Jacques	BIochimie

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

COMBE Paul	Pédiatrie
VARGUES Robert	Bactériologie

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Mme FOUSSARD Odette	Pharmacodynamie
Mle HALOT Denise	Chimie Analytique
M. NEEL J-Louis	Pathologie expérimentale
M. SIZARET Pierre	Neuro-Psychiatrie

MAITRES DE CONFERENCES & AGREGES.

BERTRAND Jean	Médecine Générale
BRIZON Jacques	Urologie
Mle BROCHIER Mireille	Médecine Générale
CASTAING Jean	Orthopédie
ECARLAT Bernard	Electro-Radiologie
FABIANI Paul	Toxicologie
GLORION Bernard	Chirurgie Générale
GRENIER Bernard	Maladies Infectieuses
HARICHAUX Pierre	Physiologie
LANFRANCHI Jean	Médecine Générale
LE CHEVALIER Paul	Rhumatologie
LEROUX Maurice	Hématologie.

MICHEL Jean ..... Electro-Radiologie
MORAND Philippe ..... Médecine Générale
MOURAY Henri ..... Biochimie
NIVIERE Pierre ..... Chimie Pharmacie
QUERE Maurice ..... Ophtalmologie
SOUTOUL Jean ..... Anatomie
WINCKLER Claude ..... Anesthésiologie

FAISANT FONCTION D'AGREGE.

de LAUTURE Hervé ..... Hygiène
de HEAULME Michel ..... Physique Médicale

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES.

BAUDOUIN ..... Pneumo-phtisiologie
BOISRAME M. ..... Obstétrique
BOISRAME R. ..... Stomatologie
FRANCOIS A. ..... Dermatologie
Mme PASTY ..... Cryptogamie

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549627_0009

A MES PARENTS,

Ce travail me devient précieux dès lors qu'il me permet de leur exprimer toute ma gratitude et toute mon affection.

A MON MARI.

A MES FRERES ET SOEURS,
dont l'affection réciproque m'est si chère.

A MES BEAUX-PARENTS,
dont la bonté n'a d'égale que la discrétion

A TOUTE MA FAMILLE.

A MES AMIS.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux et à la Faculté de Médecine de NANTES.

En témoignage de notre respectueuse reconnaissance pour l'Enseignement précieux dont ils nous ont fait bénéficier.

NOUS REMERCIONS TOUT PARTICULIEREMENT :

Monsieur le Professeur Emile ARON et
Monsieur le Docteur François MESNARD
de nous avoir donné accès à la con-
sultation de dépistage du Centre
Métadier et à ses archives.

Qu'il nous soit permis de leur exprimer
nos sentiments de respectueuse gratitude.

A NOS JUGES,

.. Monsieur le Professeur Jean-Henri SOUTOUL

Professeur Agrégé d'Anatomie

Gynécologue-Accoucheur au C. H. U. de TOURS

Membre Titulaire de la Société Française de Gynécologi

Lauréat de l'Académie Nationale de Médecine

Lauréat de l'Académie de Chirurgie.

qui nous a inspiré le sujet de cett
thèse et qui nous a guidé de ses
conseils éclairés dans l'exécution
de ce travail.

En témoignage de notre vive reconna
sance et de notre profond respect.

. Monsieur le Professeur Pierre JOBARD

Professeur d'Anatomie Pathologique

Chef de Service d'Anatomie Pathologique

au Centre Hospitalier et Universitaire de TOURS.

Avec notre reconnaissance
pour l'honneur qu'il nous a
fait en acceptant de juger
ce travail.

Monsieur le Professeur Jean Jacques LIEFFRING

Professeur de Technique Opératoire

Chirurgien-chef du

Centre Hospitalier et Universitaire de TOURS.

Palmes Académiques.

qui nous a fait le grand honneur d'accepte d'être membre de notre jury, et a bien voulu nous autoriser à utiliser des observations personnelles très instructives.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre très respectueuse reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur Auguste RICHARD

Professeur de Clinique Obstétricale

Gynécologue-Accoucheur, Chef de Service

au Centre Hospitalier et Universitaire de TOURS.

Officier des Palmes Académiques

En témoignage de notre respectueuse reconnaissance pour son bienveillant accueil et avec notre profonde gratitude pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la Présidence de cette Thèse

P L A N

- INTRODUCTION -

I - INTERPRETATION ET EVOLUTION DE L' " EPITHELIOMA INTRA-EPITHELIAL " p 8

1°) Maladie bénigne

2°) Evolution de la lésion

3°) Microinvasion

4°) Multicentricité

II - METHODES THERAPEUTIQUES CLASSIQUES p15

- col
- vagin
- vulve

III - OBSERVATIONS p 28

IV - INDICATIONS THERAPEUTIQUES ET REFLEXIONS A PROPOS DES OBSERVATIONS p 54

- CONCLUSIONS -

INTRODUCTION

De puis que J. C. RUBIN en 1910 fit la première description clinique de la lésion dite "épithélioma in situ" et posa la question de son interprétation, l'étude de cette lésion a été grandement améliorée grâce à HINSELMAN en 1927, qui préconise l'examen colposcopique, SCHILLER en 1928 qui met en évidence les dystrophies iodo-négatives, et GN. PAPANICOLAOU et HF. TRAUT, qui mettent au point en 1943 la technique des examens cytologiques.

Ces vingt dernières années l'épithélioma "in situ" ou "intra épithélial" a fait l'objet de nombreux travaux du fait de la fréquence de son diagnostic par le dépistage systématique, des difficultés du diagnostic et de la diversité de ses méthodes thérapeutiques.

Si la définition même, a longtemps été discutée, depuis le Congrès des Sociétés de gynécologie et d'obstétrique de langue française, réuni à Alger en 1952, l'unité s'est faite pour considérer "l'épithélioma intra-épithélial" comme :

- " une prolifération épithéliale en discontinuité avec la muqueuse normale associant à une anomalie cellulaire - irrégularité, augmentation du rapport nucléoplasmatique, modification des affinités tinctoriales (basophilie) et diminution du glycogène et des atypies nucléaires avec mitoses nombreuses et anormales à tous les niveaux de l'épithélium - une anomalie structurale avec disparition de la stratification habituelle (cellules immatures profondes et matures superficielles) et sans effraction de la membrane basale."-

Pour que le diagnostic soit porté, un certain nombre de ces éléments devra être réuni. Mais l'anatomopathologiste ne pourra pas toujours trancher

entre dysplasie et "épithélioma intra-épithélial".

Nous passerons rapidement en revue les circonstances de découverte et le diagnostic de l'"épithélioma intra-épithélial".

L' "épithélioma-intra-épithélial" ne présente aucune symptomatologie caractéristique ; il est fonctionnellement muet, ne provoquant ni douleurs ni hémorragies.

Le plus souvent c'est l'infection surajoutée, les leucorrhées, qui amènent la malade à consulter, mais nous en connaissons la banalité. Ailleurs, c'est un prurit, un discret suintement hémorragique paraissant banal lors de sa survenue au milieu du cycle, ou bien des troubles urinaires. Parfois, c'est une découverte d'examen pour bilan gynécologique exigé par un prolapsus ou une stérilité. Enfin, le plus souvent, actuellement, c'est une découverte d'examen systématique qu'il s'agisse d'un dépistage global ou non orienté, tel qu'il est pratiqué le plus souvent dans les centres de dépistage.

La lesion ayant été soupçonnée sur la colposcopie, et surtout sur les frottis, le diagnostic de l' " epithélioma intra-épithélial" ne sera porté que sur la biopsie, seul examen qui permette de reconnaître l'existence ou l'absence d'invasion.

Les techniques de Biopsie sont variées. Si la biopsie simple pour des "épithéliomas intra-épithéliaux" de la vulve et du vagin, après test de SCHILLER, constitue le moyen idéal de diagnostic, pour la localisation au col utérin, les techniques vont de la simple biopsie à l'amputation.

La biopsie simple localisée devra être faite, selon R. MORICARD (4) au bord interne de la lésion iodo-négative dans l'orifice cervical externe, lieu de localisation fréquente de la zone la plus évolutive de la lésion. Certains auteurs y associent un curetage de l'endocol à la curette de Doleris. En cas d'anomalies multiples, plusieurs prélèvements sont recueillis : aux U. S. A., la biopsie aux quatre points cardinaux est utilisée de préférence à la biopsie circulaire, à rapprocher de la conisation. Mais la

biopsie a des limites, soit qu'il s'agisse d'un col fermé, soit que la lésion siège dans l'endocol, ce qui est rare.

C'est pourquoi certains auteurs préconisent de préférence la conisation. La conisation a l'avantage d'éviter le prélèvement insuffisamment dirigé de la biopsie. J.S. KRIEGER (38) et KOTTMEIER (37) la considèrent à la fois comme un procédé diagnostic et thérapeutique définitif après avoir éliminé une invasion par l'examen anatomo pathologique. C'est le procédé le plus volontiers utilisé à titre diagnostic aux U.S.A.: (J.S. KRIEGER (38) - S.B. GUSBERG (25) L. FRUHLING (17) R.T. PARKER (55).)

D'après E. HERVET et J. HUGUIER, moins d'un quart des auteurs utilise la biopsie, alors que près des 2/3 font appel à la conisation. Les partisans de l'amputation du col lui reprochent son insuffisance devant une lésion profonde de l'endocol ou de la portion vaginale du col. (1961, XIXe Congrès de la Fédération des Soc. de Gyn. & Obst. réuni à Nancy).

L'amputation du col est la moins souvent envisagée comme procédé diagnostic. Elle est excessive, surtout s'il s'agit d'une dysplasie banale. En France, selon J. HUGUIER (30), l'amputation du col etant suffisante en l'absence d'invasion, il la considère à la fois comme procédé diagnostic et therapeutique. De plus, l'amputation ne gêne en rien la poursuite du traitement radio chirurgical éventuel en cas d'invasion.

Au total, quels que soient les modes de prélèvement, c'est à l'anatomopathologiste que reviendra le difficile problème de trancher entre: dysplasie et " épithélioma intra épithélial," "épithélioma intra-épithélial et invasion de diagnostic difficile surtout s'il s'agit d'un envahissement des glandes endocervicales les plus basses par l'"épithélioma intra-épithélial".

Depuis le Congrès d'Alger en 1952, on sait que le diagnostic étant fait, il ne faudra pas prolonger l'attente en estimant qu'il sera toujours temps d'intervenir au début du stade 1. Il faudra toujours avoir présent à l'esprit que le passage de l'état préinvasif à l'état invasif étant réalisé, l'évolution peut être d'emblée rapidement diffusante.

Inversement on craindra de majorer une lésion réversible qui entrainerait un traitement mutilant grave chez ces femmes en pleine acti-

vité génitale.

La fréquence relative des cancers génitaux d'après la stastistique de Lang, Menducke et Golug, en 1960 portant sur 5 399 cancers génitaux était la suivante (69) :

Col	3 252	soit	60 %
Corps	1 241	"	23 %
Ovaires	602	"	11,1 %
Vulve	208	"	3,9 %
Vagin	76	"	1,4 %
Trompes	20	"	0,4 %

Pour P. FUNCK BRENTANO; lorsque le cancer atteint la femme, une fois sur 3 il se localise au col utérin.

La fréquence du cancer à son stade "intra-épithélial" a été diversement appréciée; en particulier on a pu noter une très nette différence entre les statistiques de France et des Etats-Unis. Elle est fonction de la rigueur du diagnostic histologique.

Au Congrès de Nancy en 1961, on notait un "épithélioma intra-épithélial" pour quatre épithéliomas invasifs alors qu'aux U.S.A. pour un épithélioma invasif, un "épithélioma intra_épithélial" était retrouvé.

L'extension des méthodes de dépistage par la cytologie a permis un diagnostic plus précoce, aboutissant à une inversion de la fréquence des cancers préinvasifs et invasifs.

Après ce rappel diagnostic, notre but sera de préciser les méthodes et les indications thérapeutiques en fonction de l'interprétation et de l'évolution de l' "épithélioma intra_épithélial" du col, du vagin et de la vulve.

CHAPITRE I

INTERPRETATION ET EVOLUTION

DE

L'"EPITHELIOMA INTRA-EPITHELIAL"

Ainsi que nous l'avons vu précédemment, l'"épithélioma intra-épithélial constitue aujourd'hui une entité bien définie ; mais depuis vingt ans, diverses hypothèses ont été émises quant à la signification réelle.

Est-ce une lésion bénigne ou de potentiel malin ? Que penser des formes multicentriques, de la microinvasion, de l'"épithélioma intra-épithélial" au voisinage d'une lésion invasive ? C'est de ces divers facteurs que dépendront les méthodes thérapeutiques.

L'épithélioma intra-épithélial a été décrit sous une terminologie des plus variées. SCHAUENSTEIN (61) en 1908, lui donna le nom d'"épithélium atypique" en raison de ses caractères histologiques analogues à ceux du cancer, excepté l'invasion. I. C. RUBIN (60) en 1910 le nommait "cancer naissant. SCHILLER en 1928 le considérait comme un "cancer préinvasif" devant évoluer vers l'invasion.

On reproche à ce terme de prêter à confusion, puisque l'envahissement glandulaire est souvent associé. BRODERS en 1932 le nommait "carcinome in situ". Actuellement la discussion quant à la terminologie reste ouverte. Le terme d'"épithélioma intra-épithélial" proposé par le professeur LACASSAGNE a été retenu en 1952 à BROCA (4). C'est le terme le plus souvent utilisé en France. H. L. KOTTMEIER (37) se refuse à lui donner le nom d'"épithélioma" qui devrait être réservé aux lésions envahissant le stroma. L'introduction de cette lésion dans la nomenclature Internationale sous la notion de "stade 0" a été très discutée, cette nomenclature n'étant basée que sur les examens cliniques.

Ces discussions montrent bien le problème posé par la signification de l'"épithélioma intra-épithélial".

LA BENIGNITE de l'"épithélioma intra-épithélial", ne peut être affirmée que si la lésion a été extirpée totalement et si la lecture de coupes suffisamment nombreuses n'a montré d'invasion en aucun point.

En pratique, cette lésion ne métastase ni dans les ganglions, ni à distance. Nous retiendrons en faveur de cette bénignité (26) :

- les caractères histologiques : la cellule anaplasique atypique n'est ni un critère de malignité, ni un critère d'invasion puisqu'elle peut aussi bien être retrouvée dans des lésions infectieuses ou des dysplasies banales, bien que pour beaucoup d'auteurs le nombre des cellules anaplasiques - indice anaplasique - est proportionnel à la malignité de la lésion.

  Les anomalies de mitose étudiées par MORICARD. Le nombre des chromosomes et leurs anomalies de position se retrouvent avec une grande fréquence dans les lésions malignes, alors qu'elles ne seraient décelées que dans 10 à 15 % des cas d'"épithélioma intra-épithélial." (49)

- Cette lésion ne possède pas les caractères destructeurs, envahissants des lésions cancéreuses

- Certains "épithéliomas intra-épithéliaux" n'évoluent jamais vers le cancer invasif : au cours des trois mois qui suivent l'accouchement 25 à 30 % des lésions cytologiques disparaissent (Congrès de Nancy) E. HERVET & J. HUGUIER (6).

-L'étude expérimentale de G. FORAKER (70) portant sur la répartition d'enzymes, du glycogène, et des lipides dans les tissus normaux, les tissus dysplasiques, les "épithéliomas intra-épithéliaux" et les Cancers invasifs révèle une gradation parallèlement au potentiel évolutif.

L'EVOLUTION de la lésion est très variable.

- Certains auteurs ont vu l'"épithélioma intra-épithélial" regresser ; en fait, il est communément admis que leur disparition correspond à l'ablation de la totalité de la lésion, lors d'un prélèvement biopsique. Il peut aussi s'agir de dysplasies dont l'aspect est inquiétant sous une influence hormonale ou infectieuse.

- D'autres auteurs tels que GREEN, KRIEGER, Mc CORMACK (38) PETERSEN (56) pensent que l'"épithélioma intra-épithélial" se comporte comme une lésion bénigne : elle ne récidive pas et n'entraine pas ulté-

rieurement d'invasion, lorsqu'elle a été enlevée en totalité. C'est une lésion prémaligne.

A titre de spéculation purement scientifique, PETERSEN a suivi très régulièrement 127 cas d'"épithélioma intra-épithélial" pendant 8 à 15 ans Dans 34 % des cas, il y eut invasion après 14 ans de surveillance ; dans la plupart des cas, il s'agissait de lésions d'"épithélioma intra-épithélial" primitivement suspectes d'invasion. Pour HUGUIER (30) " le danger pour l'"épithélioma intra-épithélial "pur", ne serait guère supérieur à celui de l'abandon simple des dysplasies dites bénignes et des leucoplasies, ou même des simples irritations banales du col : exocervicites par exemple".

- La plupart des auteurs considèrent l'"épithélioma intra-épithélial" comme une étape initiale d'une lésion maligne. Les arguments en faveur de cette opinion sont :

- La même nature histologique des deux lésions
- La présence simultanée des deux types de lésion. G. A. GALVIN et R.W. TE LINDE après 75 hysterectomies totales pour "épithélioma in situ" suivies d'un examen histologique, serié de la pièce opératoire, ont constaté 55 fois que l'"épithélioma in situ"n'était qu'une lésion de voisinage (67).
  Dans leurs statistiques portant sur 842 cas d'"épithéliomas in situ" suivis à la Mayo clinic de janvier 1943 à décembre 1957, MUSSEY & SOULE notent 25 fois seulement l'association in situ et invasive, soit dans 3,6 % des cas.

Entre ces deux extrèmes, nous retiendrons la fréquence moyenne du Congrès de Nancy, soit 20 % de lésions invasives contemporaines, qu'il s'agisse d'une micro-invasion, d'une invasion liminaire le plus souvent endocervicale, ou d'un cancer à distance (vagin ou corps).

- Enfin, la différence d'âge des malades porteuses d'"épithélioma intra-épithélial" et de Cancer invasif tend à prouver que l'âge moyen du cancer pré invasif est de 35 à 40 ans alors que celui du cancer invasif est de 45 à 50 ans ; Cette différence de 10 ans correspondrait au temps nécessaire pour qu'une lésion devienne invasive.

Mais on sait que certaines formes restent latentes et n'évoluent jamais vers l'envahissement, et qu'un cancer invasif peut apparaître sans qu'il y ait au préalable de lésion d'"épithélioma in situ".

Donc aucun de ces arguments ne permet de nier ou d'affirmer la malignité de l'"épithélioma intra-épithélial". Ce pendant, les deux formes particulières que constituent la microinvasion et l'"épithélioma intra-épithélial" multicentrique nous conduisent à émettre quelques hypothèses sur la véritable signification de l'"epithélioma intra-épithélial" et sur l'attitude à adopter devant une telle lésion.

MICROINVASION

Il est généralement admis que dans 20 % au moins des cas, il existe en bordure de la lésion et selon J. HUGUIER presque toujours à sa limite supérieure, c'est-à-dire dans l'endocol, une petite marge de cancer invasif (30).

J. de BRUX et J. DUPRE-FROMENT mettent en évidence la valeur pronostique de la zone de bordure intra-épithéliale ; les cancers invasifs avec zone de bordure ont un pronostic nettement meilleur que ceux qui en sont dépourvus. (10)

Ils concluent que ce sont probablement "des cancers intra-épithéliaux" qui sont devenus invasifs et qui partagent encore pour un certain temps le pronostic favorable qui leur est propre..., les carcinomes ayant entrainé la mort ne possédaient pas de cancer intra-épithélial de bordure".

MULTICENTRICITE

Parmi les lésions du type "épithélioma intra-épithélial", celles à foyers multiples méritent une attention toute particulière.

- C'est la présence simultanée et en plusieurs points de l'épithélium squameux du col, du vagin, de la vulve et de l'anus (de même origine embryologique) de lésions identiques à celles de l'"épithélioma in situ" unifocal, tant sur le plan cellulaire que structural. C'est une découverte d'examen post-opératoire, ou d'examens de contrôle, frottis et biopsies.

- On le distinguera :

.. de l'"épithélioma in situ" en tâche d'huile, étendu en surface sans zone de discontinuité, dont MORICARD a présenté 2 cas au Congrès de Chirurgie de 1955. Pour de BRUX et DUPRE-FROMENT, il s'agit dans cette forme en tache d'huile comme dans la forme pluricentrique d'un mode de progression en surface par opposition au cancer d'emblée invasif.

.. des dystrophies bénignes multiples : leucoplasies avec hyperacanthose et dysphasies à noyaux irréguliers. Ces 2 lésions très bien décrites par Mme HAGUENAUER (25) sont de diagnostic difficile pour l'anatomopathologiste du fait de leur coexistance fréquente avec l'"épithélioma in situ" et le cancer invasif.

. les leucoplasies se manifestent macroscopiquement par des plaques nacrées, d'étendue et de siège variable, et histologiquement par un épithélium pavimenteux à noyaux réguliers ; l'hyperacanthose s'accompagne de mitoses à topographie et structure normale. Tous ces caractères permettent de distinguer la leucoplasie de l'"épithélioma intra-épithélial" auquel elle est très souvent associée.
J. GREEN, H. ULFELDER et J.V. MEIGS dans leur statistique portant sur 238 épithéliomas intra-épithéliaux de la vulve ont vu la leucoplasie et le kraurosis évolution normale de la leucoplasie (24), dégénérer dans un grand nombre de cas.

. les dysplasies à noyaux irréguliers, sont caractérisées par la disparition brutale du glycogène, la perte de la stratification les anomalies nucléaires, noyaux irréguliers bi ou même multinucléés. Pour MORICARD, ces dysplasies sont bénignes s'il n'y a pas d'anomalies mitotiques et si les anomalies nucléaires sont rares (49).

- La fréquence des formes multicentriques est difficile à préciser en raison du peu de cas publiés, ne permettant donc pas de statistiques. Mac PHERSON et ses collaborateurs (28) ont publié 9 formes multicentriques parmi 889 femmes ayant un carcinome épidermoïde du col, du vagin, de la vulve. Chez 3 d'entre elles un "carcinome in situ" du vagin fut découvert un, six et douze ans après une hystérectomie pour lésion "in situ" du col ; deux autres dont la lésion initiale était une maladie de Bowen traitée par simple vulvectomie, présentaient des localisations multiples ; la première, "épithélioma intra-épithélial vaginal et cervical cinq ans après le premier diagnostic, la seconde "épithélioma intra-épithélial" cervical simultanément. S.B. GUSBERG, et D. MARSHALL arrivèrent à la même conclusion en surveillant 327 malades porteuses d'"épithélioma intra-épithélial" cervical (25) Mme HAGUENAUER publie six cas d'"épithélioma in situ" à foyers multiples observés en cinq ans à l'Institut Gustave Roussy. Dans trois cas les lésions multiples d'"épithélioma intra-épithélial" sont des lésions de voisinage d'un carcinome invasif très limité. L'auteur insiste sur la "différence avec l'"épithélioma intra-épithélial", où la fréquence du carcinome invasif, coexistant est moindre" et conclue "qu'il n'est pas interdit de penser que le cancer cervical puisse se développer à partir de ces lésions multiples de malignité enclose et cependant probable. Mais il est aussi logique de considérer ces lésions, soit comme une réaction de voisinage due à la proximité de la lésion maligne, soit comme une réponse de la muqueuse à l'action d'un inducteur hypothétique qui, en d'autres points, provoque l'apparition du cancer".(26)

En conclusion, il faudra toujours avoir présent à l'esprit que la notion de naissance pluricentrique possible du cancer cervical ne permet pas d'affirmer que la constatation histologique d'un "épithélioma intra-épithélial" ne masque pas un épithélioma déjà invasif.

CHAPITRE II

METHODES

THERAPEUTIQUES CLASSIQUES.

Les multiples controverses relatives à l'"épithélioma intra-épithélial" expliquent la grande diversité des méthodes thérapeutiques proposées.

Nous étudierons successivement les méthodes thérapeutiques classiques devant un "épithélioma intra-épithélial" du col, du vagin puis de la vulve.

"EPITHELIOMA INTRA-EPITHELIAL" DU COL.

Les méthodes thérapeutiques sont des plus variées. Elles vont depuis l'abstention thérapeutique avec mise en surveillance jusqu'à la colpohystérectomie avec lymphadénectomie. A titre d'exemple nous citerons quelques statistiques.

Statistique de l'Hôpital Broca de 1950 à 1962.
(Thèse de P. MORICE (51)).

Méthode Thérapeutique	Nombre d'interventions
exérèse à l'anse diathermique	13
Conisation	2
Amputation du col	1
Hystérectomie totale	47
Colpohystérectomie + Lymphadénectomie	16
Association Radium et Chirurgie	6
Ablation du col restant	6
Curiéthérapie	4
Electrocoagulation	4

Statistique de l'Hôpital de Chelsea à Londres de 1950 à 1965.
(d'après T. L. T. LEWIS (41))

		1950 -1959	1960 - 1965
Hystérectomie	totale	26	55
	étendue	5	31
	vaginale	2	5
Conisation Cautérisation		3	18
Amputation du col		4	5
Radium		4	0

Statistique de la Strang-Clinic - NEW YORK - expérience portant sur 11 années d'étude par Jordan-Bader-Day (34).

	1er groupe	2ème groupe
Hystérectomie	80	6
Excision du col	8	1
Conisation	47	8
Cautérisation	6	10
Observation	36	70

1er groupe = Carcinome in situ certain

2ème groupe = Atypies majeures

- soit suspectes de Carcinome in situ
- soit dyskeratose irrégulière
- soit d'autres atypies épithéliales

Statistiques de Stockholm de 1919 à 1956 - Exposé de 209 cas d'"épithélioma intra-épithélial" par KOTTMEIER (37).

Conisation	107
Excisions élargies	37
Electrocoagulation	6
Amputation du col	10
Hystérectomie totale	2
Radium	44

L'Abstention thérapeutique :

Les quelques statistiques ci-dessus, nous montrent qu'elle n'est pratiquement utilisée qu'aux Etats-Unis.

Cette attitude peut se concevoir si l'on admet que de nombreuses dysplasies sont classées parmi les "épithéliomas intra-épithéliaux".

Elle est utilisée chez des femmes jeunes désireuses de maternité. Par contre, chez la femme enceinte c'est une attitude généralement admise dans tous les pays pour deux raisons :

- d'une part nous avons vu que l'"épithélioma intra-épithélial" découvert à l'occasion d'une grossesse , pouvait disparaître dans les mois suivant l'accouchement ;

- d'autre part, toute intervention chez la femme enceinte, aussi minime soit-elle fait courrir des risques d'hémorragie et d'interruption de grossesse.

La plupart des auteurs se contentent d'une surveillance clinique colposcopique,cytologique et histologique pendant toute la durée de la grossesse.

C'est quelques semaines après l'accouchement que seront prises les sanctions thérapeutiques après un nouveau bilan.

L'Exerèse à l'anse diathermique :

PALMER en a modifié la technique en 1955 ; l'anse de 1 mm environ enlève les tissus à partir de 3 à 4 mm, en dehors des limites apparentes de la lésion et allant jusqu'à une profondeur de 5 à 6 mm à l'intérieur du canal cervical.

C'est une méthode qui n'est jamais utilisée d'une manière systématique. Elle empêche l'étude microscopique de la lésion et laisse un danger de récidive parce que trop limitée. Elle a l'avantage de ne s'accompagner ni d'hémorragies ni d'infection.

Au début de la détection de l'"épithélioma intra-épithélial", à la clinique gynécologique de Broca, l'exérèse à l'anse diathermique a été appliquée dans un but curatif; par PALMER chez 5 patientes.

Pour deux d'entre elles, une récidive intracervicale a été dépistée par les frottis imposant une hystérectomie secondaire.

L'Electrocoagulation :

Préconisée par YOUNGE HERTIG et ARMSTRONG qui montrent dans leur statistique portant sur 135 "épithéliomas intra-épithéliaux" que 85 % des lésions peuvent guérir par simple cautérisation (65).

MOORE, ERKRATH & RANDOW ont rapporté les résultats de 288 "épithéliomas inta-épithéliaux" du col,avec surveillance pendant trois à dix ans, dont 29,8 % sont traités par électrocoagulation du col et du canal cervical. Ils ont noté 4,6 % de récidive et seulement après électrocoagulation ; les autres méthodes utilisées étant l'hystérectomie (45,4%) et la conisation - (52).

JORDAN, BADER et DAY (34) pensent qu'elle ne peut être utilisée que dans les atypies majeures non suspectes de carcinome et dans les épithéliomas "in situ" sans invasion du canal glandulaire. La Cautérisation devra s'accompagner de dilatations régulières du canal cervical afin de permettre une surveillance de la muqueuse de l'endomètre.

Pour de nombreux auteurs, l'électrocoagulation donne lieu à un pourcentage important de récidives allant de 15 à 20 %. En plus des inconvénients de la méthode précédente, c'est une thérapeutique aveugle.

La Conisation :

La Conisation est utilisée à la fois à titre diagnostic et thérapeutique. Elle peut être pratiquée au bistouri à froid et au bistouri électrique. Elle enlève un tronc de cône dont la circonférence de base passe en dehors de la jonction exo-endocervicale et dont les parois latérales intéressent la partie inférieure du canal cervical.

Selon les modalités, elle remonte plus ou moins haut dans le canal cervical. Sa réalisation technique est souvent très difficile.

Si cette excision est étroite les coupes anatomopathologiques seront difficiles à interpréter ; et même s'il s'agit d'une chirurgie large, cette excision est étroite du côté du museau de tanche et difficile à apprécier du côté de l'endocol. De plus, le bistouri électrique rend souvent les coupes difficiles à interpréter. Enfin, il s'agit d'une intervention exposant à des accidents hémorragiques surtout à partir du 12e jour.

C'est une méthode très utilisée aux Etats-Unis même à titre thérapeutique - KRIEGER, Mc CORMACK et BRADLEY publient dans leur rapport concernant le rôle de la conisation dans la détection et le traitement de l'"épithélioma intra-épithélial", 171 traitements par conisation sur 259 cas.Ils concluent que c'est là un traitement de toute sécurité, quel que soit l'âge, la parité et le désir de maternité de la patiente (38).

H.L. KOTTMEIER & H.C. ROBERT considèrent la conisation comme un traitement suffisant de l'"épithélioma intra-épithélial" en l'absence d'invasion. Ce procédé a l'avantage de sauvegarder l'avenir obstétrical des patientes, souvent désireuses de maternités.

L'Amputation du col :

Très peu employée aux Etats-Unis, elle est très utilisée en Europe.

Elle permet pratiquement toujours d'emporter en totalité la lésion et peut donc être considérée comme traitement définitif pour un "épithélioma intra-épithélial" du col en l'absence d'invasion.

J. HUGUIER la considère à la fois comme un procédé diagnostic et thérapeutique, estimant que ce traitement est suffisant en l'absence d'invasion. Il a l'avantage sur la conisation de permettre " une ablation de la collerette vaginale, une hémostase préventive des vaisseaux cervico-vaginaux, une section moins oblique du col" (29), et de ne gêner en rien la poursuite du traitement radiochirurgical si on découvre un épithélioma invasif associé.

Pratiquée par voie vaginale ou de préférence par voie abdominale (selon la technique proposée par HUGUIER, CERBONNET & SCALI en 1959), elle doit être accompagnée d'une résection vaginale circulaire de 2 cm de hauteur au moins et doit aller en haut jusqu'à $\frac{1}{2}$ à 1cm au-dessous de l'isthme. Elle peut être complétée par un double curetage biopsique isthmique et corporéal.

Si l'avenir obstétrical des femmes qui ont subi une conisation est excellent, il n'en est pas de même après une amputation supra-vaginale du col. C'est pourquoi, fréquemment, le chirurgien préfère-t-il l'opération de sécurité qu'est l'hystérectomie totale, les conséquences obstétricales étant les mêmes que dans l'amputation du col.

Hystérectomie totale.

a) avec conservation des annexes :

Ce fut la méthode thérapeutique de choix retenue au Congrès d'Alger en 1952 . L'intervention ne paraissait ni trop large, étant donné le potentiel de la lésion, ni trop limitée du fait de la possibilité d'une invasion précoce : "dans l'ignorance où nous sommes actuellement de la "maladie cancer" du substratum intime de l'affection, il nous paraît téméraire de ne pas supprimer l'organe qui est le siège de la manifestation locale de la maladie." (4)

Au Congrès de Chirurgie de 1955, la même attitude thérapeutique est retenue (5). Avec YOUNG est soulignée l'importance de l'ablation large d'une collerette vaginale au moment de l'hystérectomie ; on a pu remarquer qu'il existe une tendance à surestimer l'importance du manchon enlevé en raison de l'extension des tissus au moment de l'intervention.

Au Congrès de Nancy, en 1961, l'hystérectomie interannexielle est peu envisagée d'une manière systématique et pratiquée par un auteur sur six (6). "S'il n'y a d'autres considérations cliniques à envisager que l'"épithélioma intra-épithélial", si des gravités sont encore possibles, cette intervention est habituellement disproportionnée. Plus tard, la conservation ovarienne ne s'impose plus guère, si pour une raison autre que l'"épithélioma intra-épithélial", une hystérectomie est envisagée".

b) annexectomie :

C'est la méthode la plus souvent utilisée tant en Europe qu'aux Etats-Unis Certains auteurs tels que GUSBERG (25), l'emploient même systématiquement devant tout "épithélioma intra-épithélial".

GREEN en 1965 rapporte 3 cas de récidive après 138 hystérectomies et 27 cas de récidive après 140 traitements conservateurs (24).

A Londres, dans sa série de 159 cas LEWIS signale 3 récidives parmi les 124 patientes traitées par hystérectomie (41).

EZELL (Ohio) discutant des avantages de l'hystérectomie sur la conisation à la suite de l'article de KRIEGER et de ses collaborateurs sur le rôle de la conisation cite les avantages suivants de l'hystérectomie :

1°) un moindre danger de lésion invasive = après conisation possibilité d'invasion sur "épithélioma intra-épithélial" du col restant.

2°) Une suppression du col, des stimuli provoqués par le carcinom

3°) une élimination des causes d'erreurs dues aux techniques cytologiques.

4°) une élimination du problème de la stenose cervicale.

Avec J. HUGUIER, J.S. KRIEGER et Mc CORMACK (38) pensent qu'une intervention plus conservatrice est préférable puisqu'une lésion in situ laissée sans traitement n'évolue pas inévitablement vers l'invasion, mais qu'au contraire, elle a très peu de chances de le devenir. Et lorsque la lésion est invasive, le traitement, qu'il s'agisse d'une hystérectomie banale ou intra-annexielle, est insuffisant et gène l'application de radium et la chirurgie élargie secondairement au niveau des paramètres et des ganglions. Il faut alors souvent se contenter d'une lymphadénectomie.

Les Hystérectomies élargies :

Au Congrès de Nancy (6) elles sont envisagées par 1/6 des thérapeutes dont les 3/4 systématiquement. Il s'agit,en général, d'une colpohystérectomie associée à une lymphadénectomie. GAIVIN et TE LINDE sur 75 cas d'"épithélioma intra-épithélial" du col l'ont pratiquée 67 fois.

MEIGS , considérant que le "Cancer est le plus souvent plus invasif qu'on ne le croit", n'hésite pas à envisager l'opération de WERTHEIM comme étant peut-être le mode d'action le plus sage". C'est une intervention moins excessive que la colpohystérectomie avec lymphadénectomie, mais valable sur le plan carcinologique parce qu'elle enlève les paramètres.

En raison des complications urinaires possibles dans le Wertheim, d'autres auteurs tels que ROBERT (59), préfèrent un "Wertheim à minima", n'emportant que le 1/3 proximal des 2 paramètres. C'est aussi l'attitude la plus volontiers adoptée à la clinique gynécologique de Lyon (46). En cas de microcarcinome, ils y ajoutent un temps de radium vaginal.

L'Hystérectomie élargie est une intervention qui offre le maximum de tranquillité, compte tenu du risque d'invasion méconnue chez les femmes ne désirant plus d'enfants ou au voisinage de la ménopause. Mais si l'on considère l'âge moyen de la maladie et le pourcentage de possibilité invasive, c'est une chirurgie beaucoup trop mutilante pour être adop-

tée systématiquement.

L'Association radium-Chirurgie :

Elle est peu utilisée, car elle empêche toute étude histologique de la pièce opératoire.

Radium intracavitaire :

Au Congrès de Chirurgie de 1965, les auteurs LAMARQUE et ROMIEU concluent que si l'on admet que tout "épithélioma intra-épithélial", "évoluera vers la cancérisation (ce qui est loin d'être la règle)..., le traitement idéal dans tous les stades 0 devrait être le radium à cause de son inocuité, de son absence de séquelles et de sa qualité conservatrice"(5).

La Curiéthérapie est très en faveur en Suède. KOTTMEIER l'utilise dans 44 de ses 209 cas d'"épithélioma intra-épithélial". Il montre que la Curiéthérapie est un bon traitement de la maladie, mais la dose nécessaire est la même que celle requise pour le traitement d'une lésion invasive.(37)

Mais la plupart des auteurs américains et européens lui reprochent de rendre l'examen histologique ininterprétable.

Pour LEWIS, (Chelsea-Hospital Londres), la dose cancéricide aboutit à la suppression de la fonction ovarienne chez des femmes souvent encore jeunes. Tout au plus offre-t-elle une alternative à l'excision de la voute vaginale lorsque des frottis positifs sont retrouvés après hystérectomie, témoignant d'une récidive soit in situ, soit invasive. (41)

En conclusion, devant "un épithélioma intra-épithélial" du col, on peut considérer qu'il existe trois attitudes thérapeutiques bien distinctes :

- une première aujourd'hui abandonnée par la plupart des auteurs consiste à faire une exérèse "à minima", qu'il s'agisse d'électrocoagulation ou de résection à l'anse diathermique. Dans les deux cas, l'exérèse trop limitée expose à de gros risques de récidives.

- une deuxième attitude, conservatrice tout en étant chirurgicale est basée sur l'ablation plus ou moins complète du col par conisation et amputation ; ce qui en cas d'invasion ne supprime pas ultérieurement la possibilité d'un traitement classique, radium ou chrirugie, ou traitement mixte.

- Enfin , une éxerèse plus étendue est obtenue par les interventions telles que les hystérectomies totales, voir même les hystérectomies élargies.

On rapprochera de ces méthodes la Curiethérapie qui apportera rapidement à coup sûr une stérilisation de la lésion.

Sachant qu'il s'agit d'une lésion qui ne se propage ni à distance ni dans les ganglions, et qui ne récidive pas dans la majorité des cas, après extirpation complète, une intervention large telle qu'une hystérectomie totale ne peut se justifier que par la crainte d'une invasion, chez ces malades encore jeunes.

ELIOMA INTRA EPITHELIAL" DU VAGIN.

Nous avons vu précédemment que l'"épithélioma intra-épithélial" primitif du vagin est une lésion très rare. Le plus souvent, l'"épithélioma intra-épithélial" du vagin accompagne ou fait suite à un carcinome "in situ" ou invasif du col utérin. C'est pourquoi, les premiers auteurs ayant décrit la lésion associaient de principe à l'extirpation de la lésion vaginale, une hystérectomie totale.

Actuellement deux méthodes sont classiquement utilisées devant un "épithélioma intra-épithélial" du vagin . Ce sont: la radium thérapie, et la chirurgie.

L'abstention thérapeutique est, comme pour l'"épithélioma intra-épithélial" du col systématiquement à rejeter.

LA RADIUM-THERAPIE.

Bien que la radium-thérapie ne permette pas un examen histologi-

que, elle donne un grand pourcentage de guérison. Le radium est utilisé sous forme d'aiguillage ou incorporé dans des moules en cire, adaptés au vagin. Il est appliqué en deux fois à deux semaines d'intervalle, soit deux fois deux jours, avec une dose totale de 6 000 roentgens en moyenne, et à une profondeur de 3 millimètres.

S.L. MARCUS (43), WOODRUFF & WILLIAMS (64) pensent que cette méthode n'est peut-être pas le meilleur traitement d'un carcinome in situ du vagin en raison du rôle de l'irradiation dans l'apparition d'un cancer du vagin ou de la vulve.

H. EDWARDS & M.D. COPENHAVER(13) utilisent aussi fréquemment la chirurgie que les agents physiques. Mais si le col utérin existe ils donnent la préférence à un traitement chirurgical à cause de la coexistence possible d'une tumeur maligne du col qui aurait pu être négligée.

- Lorsque l'"épithélioma intra-épithélial" vaginal est secondaire à un"épithélioma intra-épithélial" cervical, les auteurs américains, s'appuyant sur la théorie résumée par S.L. MARCUS (43) en faveur de la multicentricité du carcinome épidermoïde de la partie la plus basse du tractus génital, sont quasi unanimes pour pratiquer une exérèse totale du vagin (colpectomie totale) ou hystérectomie totale avec ou sans annexectomie selon l'âge de la patiente. Le problème de la réfection d'une néo-cavité vaginale peut être soulevé en raison du jeune âge de ces malades.

A côté de cette exérèse totale, la colpectomie partielle circulaire est souvent discutée. Mais si les exérèses limitées au tiers inférieur, ou au tiers moyen sont techniquement aisées, l'exérèse du dôme vaginal est difficile et demande pour sa réalisation un chirurgien entraîné. Ces excisions partielles sont très souvent accompagnées d'un test de Schiller précédé d'une administration d'oestrogènes per os pendant environ une quinzaine de jours. C'est en fonction des zones iodo-négatives ainsi mises en relief que sont basées les limites de l'exérèse.

La pauvreté de la littérature relative à l'"épithélioma intra-épithélial" du vagin ne permet malheureusement pas de comparer statistiquement les résultats des deux méthodes. En fait, il semble que ce soit deux méthodes dont les indications se complètent et qui nécessitent l'une comme l'autre une surveillance pendant de nombreuses années.

ELIOMA INTRA-EPITHELIAL" DE LA VULVE.

La thérapeutique de l'"épithélioma intra-épithélial" de la vulve a donné lieu à de nombreuses discussions entre les partisans du traitement par des radiations, et ceux du traitement chirurgical.

Actuellement, il n'existe pas d'opinion unanime. Quelle qu'en soit la forme: carcinome in situ simplex, maladie de Bowen, maladie de Paget, ou carcinome des cellules basales, ces lésions bien individualisées par D. BARCLAY et C. COLLINS (8) ont toutes un potentiel invasif.

Le traitement par les agents physiques qu'il s'agisse de radium ou de radio-thérapie seule, donne des résultats inférieurs à ceux du traitement chirurgical. Ces méthodes ne traitent que la lésion évidente cliniquement, et laissent échapper les formes microscopiques associées.

J. GREEN, H. . JLFELDER & J.V. MEIGS ont signalé en 1958, dans 20 % de leurs 238 observations, des foyers d'"épithélioma aberrants" en dehors de la lésion principale, parfois sur le côté opposé de la vulve (24).

Depuis d'autres publications ont confirmé cette hypothèse et c'est pourquoi la chirurgie a été remise à l'honneur. De plus la curiethérapie expose à des séquelles locales, radionécroses persistantes souvent très douloureuses et des scléroses.

La vulvectomie totale, opération bénigne, pouvant être supportée même par des malades âgées et fatiguées, tend à recueillir tous les suffrages aux dépens des agents physiques et de la vulvectomie partielle. Elle assure pratiquement toujours l'ablation complète des foyers multiples. La pièce opératoire adressée à l'anatomopathologiste permet d'affirmer que la lésion a bien été partout dépassée.

Quelques auteurs lui préfèrent d'abord une excision locale, c'est-à-dire une vulvectomie partielle qui sera suivie si besoin est après examen microscopique de cette dernière, d'une vulvectomie totale.

Au total, qu'il s'agisse d'un"épithélioma intra-épithélial" du col du vagin ou de la vulve, les méthodes thérapeutiques sont multiples. Le choix de la méthode sera basé sur l'âge de la patiente, l'aspect clinique du col, les résultats du frottis et de la biopsie, la coexistance d'une lésion pelvienne et enfin sur l'esprit de coopération de la malade.

CHAPITRE III.

- OBSERVATIONS -

PREMIERE OBSERVATION.

Mme N.... 67 ans.

- Antécédents gynéco-obstétricaux difficiles à préciser en raison de l'état mental de la patiente.

- Mme N... est hospitalisée le 2 février 1966 pour incontinence d'urines en rapport avec un prolapsus génital complet. Le col extériorisé est le siège d'une ulcération traumatique banale au niveau de la lèvre postérieure.

  Au cours du bilan préopératoire, un frottis de dépistage est pratiqué. Il est ininterprétable en raison de l'importance de la cytolyse.

- Le 11 février 1966, une colpohystérectomie vaginale avec plicature des fascias de Halban, colpectomie postérieure et myorraphie des releveurs est pratiquée par le Professeur LIEFFRING. L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire par le Docteur M.C. COQUERY montre :

  . un endomètre en état de régression kystique.
  Il existe d'assez nombreuses images de médiacalcose des artères du myomètre.

  . les prélevements orientés sur le col montrent une métaplasie malpighienne des glandes cervicales et de l'épithélium endocervical sur toute sa longueur. Cette métaplasie s'accompagne d'une réaction inflammatoire chronique banale, lympho-plasmocytaire, d'intensité modérée.
  L'épithélium de l'exocol ne montre que des lésions de leucoplasie, ce qui est habituel dans les prolapsus.

  . par contre, l'épithélium de revêtement du VAGIN est le siège d'un "EPITHELIOMA INTRA-EPITHELIAL" : bouleversement de l'architecture, présence de nombreuses mitoses et de monstruosités nucléaires, en surface comme dans les assises profondes.

  Sur un des prélèvements, l'"épithélioma" intéresse toute la longueur du fragment ATTEIGNANT LA LIMITE EXTERNE DE L'EXERESE.

Les suites opératoires furent simples.

- Le 13 juin 1966, la patiente est revue en consultation :

La continence est bonne, le vagin propre mais la muqueuse saigne au moindre contact et il existe un petit polype sur sa face latérale droite. Des frottis de dépistage sont faits. Le polype et une biopsie du fond vaginal sont prélevés et adressés en anatomopathologie. Les frottis interprétés par le Professeur MAILLET sont de classe IV.

. à l'examen histologique, le Docteur PELLETIER conclue :
  - pour le polype : bourgeon charnu très oedémateux avec de nombreux néo-capillaires et des infiltrats inflammatoires.
  - pour le prélèvement vaginal : EPITHELIOMA "IN SITU" SANS INFILTRATION TUMORALE DU CHORION SOUS-JACENT DANS LES LIMITES DU PRELEVEMENT.
    La malade refuse l'hospitalisation.

- Le 10 octobre 1966, la malade est de nouveau hospitalisée dans le service du Professeur LIEFFRING.

. le vagin un peu suintant est le siège de pertes leucorrhéïques, grisâtres peu abondantes et inodores.
. le test de Schiller est ininterprétable en raison de l'âge de la malade.
. le fond vaginal est le siège d'une petite zone blanchâtre étoilée siégeant sur la partie gauche de la cicatrice. Une biopsie est prélévée à ce niveau, et dans les parties les plus basses du vagin. Par ailleurs, le vagin et les parametres sont souples.
. le prélèvement effectué dans le fond du vagin montre un aspect analogue à la précédente biopsie : "EPITHELIOMA INTRA-EPITHELIAL" SANS INFILTRATION DU CHORION.
. les prélèvements effectués dans les parties les plus basses du vagin sont constituées d'une part :
  - d'un bourgeon charnu contenant de nombreux infiltrants lymphoplasmocytaires et des polynucléaires,
  - et, d'autre part, des fragments de muqueuse vaginale dans l'épithélium de laquelle on note quelques discrètes atypies cellulaires. (Dr PELLETIER).

- Le 15 octobre 1966 :

En raison de la sénilité précoce de la malade et des antécédents d'incontinence urinaire, un traitement chirurgical n'a pas pu être entrepris. Elle est traitée par deux séances de radium-thérapie intra-vaginale de cinq jours chacune espacées d'une quinzaine de jours.

Depuis, la malade est en bonne santé apparente.

DEUXIEME OBSERVATION.

- Mme P... 22ans.

- Mariée

- Antécédents gynécologiques et obstricaux :

  . Accouchement difficile en décembre 1964 nécessitant forceps et épisiotomie.

  . Depuis l'accouchement :

    - leucorrhées
    - douleurs abdominales
    - rapports sexuels douloureux.

  . Regles régulières.

- La malade est examinée le 16 mai 1966 (Professeur Agrégé SOUTOUL).

  . Examen clinique :

    - col utérin en anteversion
    - cul de sac droit libre
    - cul de sac gauche douloureux
    - périnée : tendance au prolapsus.

  . Examen au speculum :

    - col déchiré
    - métrite endocervicale
    - quelques petites ulcérations exocervicales.

  . Frottis vaginal et cervical.

  . Examen cytologique (Pr Agrégé MAILLET) :

    - indice acidophilique 80 %
    - indice karyopycnotique 85 %
    - cellules intermédiaires 20 %
    - Plicaturation - amas -
    - polynucléaires - cytolyse -

Frottis vaginal : l'examen du frottis vaginal révèle l'existence de placards formés de cellules acidophiles à très gros noyau (50 à 100 microns) dont la chromatine prend un aspect granulaire : l'hyper-chromasie est discrète, l'anisokaryose importante. Les nucléoles ne sont pas facilement visibles. Le cytoplasme est abondant, les limites en sont nettes.

Frottis cervical : Présence de quelques cellules à gros noyau clair, la chromatine est en mottes de taille irrégulière : le cytoplasme en est parfois assez rare.

Découverte de quelques globes cornés.

Présence d'éléments atypiques suggérant l'existence d'un EPITHELIOMA EPIDERMOÏDE MATURE. CLASSE IV.

- Le 26 - 5 - 1966, nouvel examen par Monsieur le Professeur SOUTOUL qui refait un frottis et pratique une biopsie du col utérin.

. le nouvel examen biopsique montre les mêmes anomalies que précédemment : nombreux noyaux monstrueux (50à 100µ), hyperchromatiques, à gros nucléoles et à chromatine en mottes. Présence de cellules fibres et de globes cornés, confirmant la probabilité de l'existence d'"épithélioma épidermoïde" Présence d'éléments anaplasiques. CLASSE IV (Pr MAILLET).

. biopsie :
le principal fragment prélevé porte sur la muqueuse exocervicale L'épithélium de revêtement de celle-ci y apparaît légèrement hyperplasique, sans irrégularités nucléaires et sans activités mitotiques anormales. Ce fragment est accompagné de quelques petites formations papillaires inflammatoires à revêtement cylindrique muqueux provenant vraisemblablement d'une zône d'ectropion. Il n'a pas été vu de signes histologiques de malignité dans les limites des prélèvements adressés au laboratoire mais du fait de leur exiguité, ce résultat négatif n'a pas de valeur absolue (Pr. P. JODARD)

- Le 2 juin 1966, la malade subit une amputation - conisation large du col déchiré passant à 2 cm $\frac{1}{2}$ de l'orifice interne (hauteur 3 cm $\frac{1}{2}$)
Un curetage biopsique de la cavité interne y est associé (Pr. Agrégé SOUTOUL)

- L'examen anatomopathologique pratiqué sur la pièce opératoire révèle l'existence d'un "EPITHELIOMA INTRA-EPITHELIAL" DU COL UTERIN (Pr P. JOBARD) :

la lésion est présente sur 7 des 8 prélèvements longitudinaux examinés et intéresse donc la totalité de la circonférence de l'orifice externe. Son extension en surface ne semble guère dépasser 8 mm dans le sens longitudinal, soit environ 4 mm de part et d'autre de la jonction exocol - endocol.

Sur le plan histologique, il s'agit d'une prolifération dont les assises superficielles conservent une nette maturation épidermoïde. Les assises intermédiaires présentent souvent une différenciation spinocellulaire nette mais les irrégularités et monstruosités cellulaires sont nombreuses et accusées.

Les mitoses, assez fréquentes ne sont présentes que dans l'assise basale et les assises intermédiaires. Elles sont parfois anormales, pluripolaires, ou avec des précessions chromosomiques.

La limite inférieure du revêtement épithélial anormal dessine des bourgeonnements bien limités du chorion. D'autres bourgeonnements occupent le canal de certaines glandes endocervicales. Il n'a été vu aucune image d'infiltration active du tissu conjonctif par la prolifération tumorale sur les 8 prélèvements systématiques examinés.

Les fragments recueillis par curetage montrent un endomètre en état folliculino-luteinique remanié par une infiltration inflammatoire subchronique modérée. Cette inflammation corporéale peut être en rapport avec l'inflammation cervicale, mais doit également inciter à rechercher l'éventualité d'une atteinte inflammatoire annexielle.

- Le 25 juillet 1966, la malade est revue en consultation (Professeur Agrégé SOUTOUL)

. Examen au speculum : moignon de col en voie de cicatrisation laissant sourdre une sériosité sanglante.

. Un nouveau frottis vaginal et cervical ne permet pas de retrouver les éléments anaplasiques précédemment observés - CLASSE I - (Professeur M. MAILLET).

- De nombreux frottis ont été pratiqués le 28 octobre 1966 et le 8 février 1967. Ils sont normaux - CLASSE I - (professeur MAILLET).

TROISIEME OBSERVATION.

- Mme M .. 39 ans.

- Aucun antécédent gynécoobstétrical pathologique.
  2 enfants

- Biopsie du col le 28 septembre 1965 (Dr LECONTE)

- Examen anatomo-pathologique le 30 septembre 1965 (Docteur A. BENATRE)

  Le prélèvement intéresse un large fragment de col contenant des glandes et tapissé par un épithélium pavimenteux stratifié. La structure de cet épithélium est le plus souvent perturbée. A certains endroits, il reste bien architecturé avec une couche basale nette, mais contient quelques irrégularités cellulaires et des mitoses situées en dehors des assises basales.

  A d'autres endroits, il apparaît constitué d'éléments indifférenciés parfois disposés de façon anarchique et présentant des irrégularités nucléaires franches. Des mitoses sont alors visibles dans toute l'épaisseur de l'épithélium.

  Bien que cet épithélium reste mince, ces images sont celles d'un "EPITHELIOMA INTRA-EPITHELIAL DU COL" DE L'UTERUS Le chorion sous-jacent est intensément inflammatoire.

- Intervention le 15 - 10 - 65. (Professeur LIEFFRING)
  gros col métritique - Fongosités intra-utérines
  Curetage biopsique
  Amputation du col.

- Examen anatomopathologique de la pièce opératoire le 21 octobre 1965 (Dr A. BENATRE).

  a) Curetage : Endomètre en état d'hyperplasie mixte folliculino-luteinique. Le produit de curetage est très abondant. Les tubes sont nombreux, dentelés et sécrétants. Ils sont de calibre assez inégal et tapissés par un épithélium haut et acidophile. Le chorion cytogène est oedemateux. Une réaction prédéciduale se déssine autour

de certains vaisseaux.

b) Col : 10 prélèvements systématiques ont été effectués. Tous montrent un épithélium exocervical d'aspect subnormal. La muqueuse endocervicale est également normale ou légèrement hyperplasique dans ses parties hautes.

Présence de glandes dilatées et d'infiltrats inflammatoires au niveau de l'orifice externe. Quelques groupes de glandes sont d'aspect oedémateux

La partie basse de la muqueuse endocervicale est le plus souvent érodée et remplacée par un produit nécrotique. Cette destruction correspond vraisemblablement à la prise biopsique antérieure.

Sur un seul des prélèvements on note au voisinage de cette ulcération un aspect dysplasique de l'épithélium exocervical qui contient alors quelques irrégularités cellulaires. A aucun endroit on ne retrouve d'aspect identique à ceux décrits dans l'examen biopsique du 30 septembre. Il y a donc toute raison de penser que LA BIOPSIE ANTERIEURE A EMPORTE LA QUASI TOTALITE DE LA LESION

Depuis l'intervention, la malade est en parfaite santé apparente.

QUATRIEME OBSERVATION.

Mme W ... 40 ans.

Aucun antécédent pathologique gynécoobstétrical - Nombre de gestations : 6.

- Le 8 avril 1966 examen gynécologique de routine pratiqué par le Docteur MESNARD, chez une patiente consultant pour obésité.

. Examen au speculum : gros col de multipare avec érosion
glaire filante
Colposcopie : petite plaque leucoplasique à 2 heures
mosaïque très nette à 4 heures.

. Frottis vaginal et cervical :

Ces frottis sont extrêmement inflammatoires très riches en histiocytes et en polynucléaires : absence d'hématies et de plasmocytes [illegible] cellules de petite dimension, à cytoplasme basophile ou acidophile, à noyau discretement hyperchromatique, à membrane très irrégulière, mais sans monstruosité nucléaire.

La chromatine semble en général répartie d'une manière uniforme, mais certains noyaux sont plus volumineux, ont une chromatine périphérique et un nucléole plus accentué.

Les phénomènes inflammatoires sont tels qu'il n'est pas possible de différencier une dysplasie d'un épithélioma. Il est indispensable de poursuivre les investigations complémentaires : on pourrait évidemment pratiquer un traitement anti-inflammatoire et refaire un frottis dans quelques temps, mais je crois plus sage d'effectuer d'emblée une biopsie orientée - CLASSE III -

- Le 6 mai 1966, nouvel examen cytologique (Dr MESNARD).

Les anomalies cellulaires sont nombreuses : cellules indifférenciées à noyau volumineux, et hyperchromatique à membrane irrégulière. Présence de cellules fibres typiques. Présence d'éléments anaplasiques. CLASSE IV

Epithélioma épidermoïde (Professeur MAILLET).

Prélèvement biopsique au niveau du col utérin sur les 2 zones suspectes (Dr MESNARD)

A l'examen histologique les deux fragments de col examinés sont tapissés par un épithélium pavimenteux stratifié dont l'architecture est perturbée. On y rencontre des irrégularités et même quelques monstruosités cellulaires franches. Des mitoses sont observées jusque dans les couches superficielles. L'un des fragments présente une évolution superficielle kératinisante.

Ces images sont celles d'un "EPITHELIOMA INTRA-EPITHELIAL". On note quelques images d'extension aux glandes (Dr A. BENATRE).

- Le 27 mai 1966, amputation du col (section horizontale au niveau de l'isthme avec ablation d'une collerette vaginale d'au moins 2 cm, associée à un curetage biopsique de l'endomètre. (Dr MESNARD).

Examen anatomopathologique de la pièce opératoire par le Docteur A BENATRE :

1°) les 2 prélèvements systématiques effectués sur ce col permettent d'observer au voisinage de l'orifice externe des ulcérations inflammatoires correspondant vraisemblablement aux biopsies antérieures. A côté de ces ulcérations, à leurs parties internes, le revêtement présente des bouleversements architecturaux et des anomalies cytologiques caractéristiques d'un processus tumoral. Cet épithélium anormal s'étend à certaines glandes qu'il comble parfois complètement.

A aucun endroit, on ne rencontre d' **INFILTRATION PATENTE DU CHORION.**

Il s'agit donc d'un épithélioma intra-épithélial du col de l'utérus. Les différentes tranches de section passent nettement à distance des éléments tumoraux.

2°) Endomètre en état folliculinique.

Les tubes sont nombreux et de calibre le plus souvent petit. Leur épithélium renferme d'assez nombreuses mitoses. Ils sont situés dans un chorion cytogène assez dense

Il est difficile d'apprécier à ce moment du cycle l'exis-

tence d'une éventuelle hyperplasie.

Depuis l'amputation du col, la malade est en bonne santé apparente. Un frottis vaginal et cervical en février 67 était de CLASSE I.

CINQUIEME OBSERVATION.

Mme M... 32 ans

- Mariée à 25 ans

- Antécédents gynéco-obstétricaux :
  premières règles a 14 ans
  . deux grossesses normales à 26 et 27 ans, césarienne à la première grossesse.
  . règles normales
  . quelques pertes blanches.

- Examen pratiqué par le Professeur Agrégé SOUTOUL, le 26 octobre 1964 :
  . Col un peu déchiré
  Exo et endo-cervicite
  . Frottis vaginal et cervical

- Examen cytologique (Professeur Agrègé MAILLET)
  . indice acidophilique 15 %
  . indice karyopycnotique 20 %
  Cellules intermédiaires 85 %
  amas ± pyogènes basaux +
  . polynucléaires ± Doderlein +
  . frottis vaginal : traduisant une faible activité pour un 22e jour du cycle. Frottis inflammatoires, les cellules présentant des altérations provoquées par l'inflammation.
  . Frottis cervical : frottis inflammatoire discrètement hémorragique possédant de très nombreuses cellules du type basal et para-basal à gros noyaux discrètement hyperchromatiques, irréguliers à cytoplasme faiblement basophile : Ces images peuvent provenir d'une lésion dysplasique mais peuvent aussi évoquer une dyskaryocinésie intra-épithéliale.
  CLASSE III.
  Il serait souhaitable de pratiquer une biopsie orientée : de toute

manière cette patiente doit subir une surveillance étroite.
Le médecin traitant prévenu du résultat du dépistage renvoie la malade à la fondation Métadier pour un nouvel examen, le 15 janvier 1965.

- Examen colposcopique :
  . importante exo et endocervicite saignant au contact
  zone iodo-négative

- Examen cytologique : (Pr Agrégé MAILLET)
  . indice acidophilique 30 %
  indice karyopyctnotique 40 %
  . plicaturation + amas +
  . polynucléaires ++
  cytolyse +
  pyogènes +++
  . Frottis vaginal et cervical : il s'agit de frottis hémorragiques et muco-purulents contenant de nombreuses cellules basales à rapport nucléoplasmatique elevé, disposés en placards présentant une anisokaryose, les noyaux sont légèrement hyperchromatophiles. Les contours parfois irréguliers contenant plusieurs nucléoles, les éléments cytoplasmiques sont peu nets.
  CONCLUSION : dysplasie cervicale à gros noyaux probable.
  CLASSE III.

- Biopsie dont l'examen anatomopathologique par le Docteur A. BENATRE révèle un épithélioma "in situ". Le prélèvement intéresse un fragment du col contenant des glandes et tapissé en partie par un épithélium cylindrique endocervical. Ailleurs le revètement est fait d'un épithélium pavimenteux stratifié dont l'architecture est entièrement bouleversée, où les éléments cellulaires sont différenciés et parfois irréguliers et où l'on rencontre des mitoses jusque dans les couches superficielles. Le revètement tumoral s'étend à certaines glandes mais à AUCUN ENDROIT ON OBSERVE D'INVASION LATENTE

- Le 15 mars 1965, le Docteur ROY pratique une amputation du col utérin. Le compte rendu anatomopathologique du Docteur BENATRE montre au niveau de la partie basse du canal endocervical, près de l'orifice externe, des ano-

malies muqueuses allant de la dysplasie à noyaux réguliers jusqu'à des aspects d'"EPITHELIOMA INTRA-EPITHELIAL". Les anomalies s'étendent parfois aux glandes voisines.

Depuis l'intervention, la malade est en parfaite santé apparente.

SIXIEME OBSERVATION

- Mme F... 48 ans

- Aucun antécédent pathologique gynécoobstétrical.
  4 enfants.

- Adressée par le Docteur HENNION pour métrorragies.

- Examen pratiqué le 14 décembre 1966 (Professeur LIEFFRING)

  petite ulcération du col
  pas de frottis pratiqués
  biopsie cervicale

- Examen anatomopathologique du prélèvement biopsique du col utérin : 16 décembre 1966 (Dr FOREST)

  Les fragments biopsiques intéressent un épithélium malpighien remanié dans son architecture, avec anisocytose importante et mitoses en position ectopiques, et morphologiquement anormales

  D'autre part, dans le chorion, sous-jacent existe un volumineux boyau tumoral qui peut représenter soit un début d'invasion, soit une glande métaplasique tumorale n'étant alors que la continuation de l'épithélium in situ.

  CONCLUSION : **EPITHELIOMA MALPIGHIEN "IN SITU" QUI PEUT ETRE AU VOISINAGE D'UNE LESION DEJA INVASIVE**

- Hystérectomie totale le 7 janvier 1967 (Pr LIEFFRING)
  C. R. O. : petit utérus avec réaction inflammatoire des trompes mais il n'y a aucun signe d'envahissement ni d'adénopathie constatable.

  Hystérectomie large sans conservation des annexes
  Appendicectomie.

- Examen de la pièce opératoire le 13 janvier 1967 (Dr FOREST)

  1°) ovaires et trompes normaux.

2°) corps utérin :

poids 140 grammes

hauteur utérine 8 cm

le myomètre est normal, ainsi que l'endomètre qui traduit encore une activité œstrogénique.

3°) Col utérin : On trouve :

d'une part, une leucoplasie du col avec évolution vers la parakeratose,

d'autre part, un épithélioma qui prend naissance au niveau de la jonction endocol-exocol, et qui envahit les glandes endocervicales adjacentes. Malgré cet aspect, il doit être considéré comme un "épithélioma in situ".

CONCLUSION : **EPITHELIOMA "IN SITU" DU COL UTERIN.**

- Examen pratiqué le 13 - 4 - 1967, par le Professeur LIEFFRING

petit polype sur la cicatrice vaginale

ablation du polype Petit point de coagulation.

- Le 19 -4 - 1967, examen histologique du polype (Dr FOREST)

Les fragments examinés correspondent à un tissu conjonctif, jeune, riche en neocapillaires congestifs et contenant des infiltrats denses de cellules lymphoplasmocytaires et quelques polynucléaires

Les quelques fragments d'épithélium malpighien observés sont un peu atypiques, noyaux hyperchromatiques, irréguliers, persistance de noyaux dans la couche superficielle ; mais ces atypies peuvent être liées à l'inflammation sous-jacente.

Il est toutefois plus prudent de surveiller la malade

CONCLUSION : Pseudopolype inflammatoire à surveiller

- Le 27 - 4 - 67, la malade est revue par le Professeur LIEFFRING :

Rien d'anormal n'est à signaler à cette date

SEPTIEME OBSERVATION

- Mme B ... 47 ans

- Antécédents gyneco-obstétricaux :
métrite chronique

Le II - 2 - 64, la malade consulte le Dr LECOMTE :
a l'examen : cervicite très importante
biopsie du col :
- les deux fragments prélevés montrent une muqueuse de type endocervical Ils sont hérissés de nombreuses formations papillaires inflammatoires qui indiquent vraisemblablement l'existence d'un ectropion. De plus, l'épithélium cervical est par endroit remplacé par un revètement épithélial anormal, composé de cellules malpighiennes peu différenciées, à noyau irrégulier parmi lesquelles les mitoses sont d'une extrême fréquence et montre parfois quelques irrégularités à type de prégression chromosomique.
Bien que les assises superficielles de ce revètement atypique montrent par endroits une tendance à la différenciation malpighienne, je pense que cette lésion doit être considérée comme un "EPITHELIOMA INTRA-EPITHELIAL"

Avant d'admettre ce diagnostic, il conviendra d'éliminer l'existence d'un eventuel épithélioma infiltrant plus haut situé dans le canal cervical (Pr. P. JOBARD)

- Le 23 février 1964, après pose de radium, la malade subit une hystérectomie totale complétée par de la cobalto-thérapie pelvienne (PR VIALLE)

macroscopiquement :
poids de la pièce opérabire : 150g, longueur de la cavité utérine 7 cm - présence de quelques leiomyomes sous sereux dont le plus volumineux est pédiculé et mesure 3 x 2 x 1,5 cm.

- Histologiquement :
  - Les leiomyomes sont d'aspect histologique banal,
  - l'endomètre est en état d'hyperplasie glandulaire simple et témoigne d'une importante folliculinie

- Le col montre au niveau de son orifice externe un revêtement épithélial malpighien légèrement épaissi, et qui s'étend à certaines glandes

  Ce revêtement est constitué par des cellules inégales souvent indifférenciées présentant de nombreuses atypies Les mitoses sont fréquentes et visibles jusque dans les couches superficielles L'architecture d'ensemble est parfois considérablement perturbée Cet aspect est celui d'un "EPITHELIOMA INTRA-EPITHELIAL" (épithélioma in situ) du col de l'utérus. Par ailleurs, le col montre de larges érosions de l'épithélium endo-cervical

  Le chorion sous-jacent est intensément inflammatoire (Pr. P. JOBARD).

- La malade consulte le Professeur Agrégé SOUTOUL le 15 - 7 - 1965, elle présente une névrite du nerf génito-crural et un psoïtis depuis la cobaltothérapie.

Par ailleurs, l'examen est normal, mises à part une certaine atrésie vaginale et une instabilité neuro-végétative due à un déséquilibre hormonal associé à une cancéro-phobie assez profonde.

- Le 15 - 2 - 1967, la malade est en meilleur état général Le frottis vaginal et cervical est normal (Pr. MAILLET).

HUITIEME OBSERVATION

- Mme J . 44 ans

- Mariée à 19 ans

- Antécédents gynécologiques et obstétricaux :

5 enfants (1944 - 1946 - 1948 - 1955 - 1956,) nés à terme après grossesses et accouchements normaux

Règles normales, quelques leucorrhées

- La malade est examinée le 23 avril 1964 (Dr F. MESNARD)

Cervicite infectée suspecte

Pas de frottis pratiqué

On conseille à la malade de consulter son médecin habituel et de se faire traiter. Mais rien n'est fait et c'est seulement en octobre 1965 que la malade consulte un gynécologue devant l'apparition récente d'hémorragies

- Examen anatomo-pathologique du 7 octobre 1965 (Dr A BENATRE)

Les prélèvements interessent de petits fragments épithéliaux isolés. Ces fragments sont constitués par un épithélium pavimenteux stratifié, d'aspect normal, dont l'architecture est entièrement bouleversée et qui est fait d'éléments peu différenciés, très souvent en mitoses.

Cet aspect est celui d'un 'EPITHELIOMA "IN SITU" DU COL DE L'UTERUS, mais les prélèvements sont trop superficiels pour juger d'une éventuelle invasion latente ou débutante puisque l'on n'observe pas de chorion sous-jacent

D'autre part, de tels aspects peuvent être observés au voisinage ou à distance de véritables épithéliomas infiltrants ce qui implique que l'on ne pourra retenir le diagnostic d'épithélioma "in situ" que lorsque l'on aura éliminé une telle éventualité

- Examen histologique du 2 novembre 1965 (Docteur A BENATRE)

Les larges fragments de col sont en grande partie tapissés par un épithélium dont l'architecture est entièrement bouleversée, qui est constitué d'éléments peu différenciés et atypiques et dans lequel on rencontre des mitoses à tous les niveaux.

La biopsie a été reconstituée à plusieurs reprises, et l'une des préparations permet d'observer, sous cet épithélioma superficiel, assez loin de la surface, QUATRE PETITS LOBULES TUMORAUX, ARRONDIS, TRES SUSPECTS DE REPRESENTER UN DEBUT D'INFILTRATION ACTIVE.

- Pose de radium du 2 au 9 novembre 1965

dose intravaginale : 4010 mg/h
dose intra-utérine : 4010 mg/h

- Le 4 janvier 1966, la malade subit une hystérectomie élargie, type Taillefer (Professeur LIEFFRING) L'examen macroscopique des lésions révélait un utérus un peu gros avec un petit noyau fibreux , des adenopathies à droite, pas à gauche.

A l'examen anatomopathologique de la pièce d'éxérèse, les prélèvements systématiques effectués sur le col ne contiennent plus aucune formation tumorale. L'épithélium exocervical présente une structure normale

Il est souvent infiltré de polynucléaires. Présence à la jonction exo-endocol sous un épithélium endo-cervical métaplasique et en partie ulcéré, d'un granulome de résorption riche en cellules géantes

La muqueuse endo-cervicaleest bien conservée Les prélèvements systématiques effectués sur les paramètres ne montrent aucune extension tumorale

Depuis cette intervention, la malade est en bonne santé apparente.

NEUVIEME OBSERVATION

- Mme D..., 41 ans

- Mariée à 17 ans

- Antécédents gynécoobstétricaux :

  premières règles à 13 ans.
  Un enfant en 1943
  règles régulières

- Examen pratiqué par le Professeur Agrégé SOUTOUL, le 21 janvier 1965

  col ulcéré
  importante endo et exocervicite saignant au contact avec zone iodo-négative.
  Frottis

- Examen cytologique (Professeur Agrégé MAILLET)

  indice acidophilique 30 %
  indice karyopycnotique 40 %
  plicaturation +
  polynucléaires ++
  cytolyse +
  pyogènes +++

Frottis vaginal et cervical : Il s'agit de frottis hémorragiques contenant de nombreuses cellules basales à rapport nucléoplasmatique élevé, disposées par placards, présentant une anisokaryose. Les noyaux sont légèrement hyperchromatophiles. Les contours parfois irréguliers contiennent plusieurs nucléoles. Les éléments cytologiques sont peu nets Dysplasie cervicale à gros noyaux probables

CLASSE III

On conseille à la malade de voir son médecin traitant pour pratiquer une biopsie

- Le 31 mars 1965 la malade subit une hystérectomie totale (Docteur BILLARD)

L'examen anatomopathologique de la pièce d'exérèse révèle l'existence d'un **EPITHELIOMA EPIDERMOIDE SUPERFICIEL** au niveau de la jonction endo-exo-col, **AVEC EBAUCHE D'ENVAHISSEMENT** du chorion sous-jacent (Docteur CHAMBRY)

- La malade est revue à la Fondation Métadier le 20 janvier et le 13 octobre 1966 - Les examens cliniques et colposcopiques ne révèlent aucune anomalie devant etre retenue. Les frottis vaginaux et cervicaux sont de CLASSE I.

DIXIEME OBSERVATION

- Mme C... 51 ans

- Mariée à 27 ans

- Antécédents gynécoobstétricaux :

  1ères règles à 13 ans

  à 24 ans, fausse couche avec pelvi-péritonite ayant nécessité une hystérectomie subtotale (en Algérie 1944)

- La malade est examinée le 11 février 1963 par le Professeur Agrégé SOUTOUL :

  colposcopie : exocervicite sur col restant saignant au contact

  frottis vaginal et cervical

- examen cytologique (Professeur Agrégé MAILLET)

  indice acidophilique 10 %

  indice caryopycnotique 15 %

  cellules intermédiaires 99 %

  plicaturation ±

  amas +

  polynucléaires ±

  hématies

  Frottis vaginal très discrétement hémorragique, contenant quelques cellules basales, certainés de ces cellules possèdent un cytoplasme très basophile à gros noyau irrégulier nucléolé et à chromatine disposée en motte. On note un certain degré d'anisokaryose Il s'agit vraisemblablement d'une dysplasie

  CLASSE III

On conseille à la malade de consulter son médecin traitant pour poursuivre les investigations et de voir son gynécologue pour pratiquer une biopsie.

- Le 20 juillet 1965 le Docteur POMMIER effectue une biopsie au niveau du col utérin

Les prélèvements examinés par le Docteur A. BENATRE sont constitués par des lambeaux dont la structure est hautement modifiée On note souvent une certaine différenciation superficielle mais l'épithélium épais est constitué en grande partie d'éléments foncés, petits, parfois légèrement irréguliers ou disposés sans ordre. Les mitoses sont très nombreuses et présentes jusque dans les couches superficielles.

Cet aspect est celui d'un "EPITHELIOMA INTRA-EPITHELIAL" DU COL de l'utérus En plusieurs endroits existent des lobules SUSPECTS DE REPRESENTER UNE INVASION ACTIVE DEBUTANTE. Cependant l'absence de chorion ne permet pas de préciser ce fait sur les prélèvements adressés au laboratoire.

- Le 26 juillet 1965, le Docteur CORBINEAU pratique une ablation du col utérin restant.

- Les prélèvements systématiques effectués sur le col permettent d'observer une large exulcération de l'exocol. L'épithélium endocervical et celui des glandes voisines sont entièrement d'aspect tumoral. Leur structure est identique à celle observée sur les prélèvements précédents

Par ailleurs on note, au voisinage de l'exocol quelques foyers d'infiltration tumorale constitués par des travées irrégulières, assez riches en mitoses, subissant un début de maturation kératosique. Le nodule le plus volumineux ainsi réalisé mesure environ 3 millimètres de diamètre

En conclusion, il s'agit d'un "EPITHELIOMA PAVIMENTEUX STRATIFIE SPINO-CELLULAIRE" (carcinome épidermoïde différencié peu mature), INFILTRANT du col de l'utérus avec transformation tumorale superficielle de tout l'épithélium endo-cervical et des glandes voisines.

- Le traitement chirurgical est complété par la pose d'un colpostat le 27 septembre 1965 (10mg) Dr CAILLEUX.

- La malade est revue en consultation par Monsieur le Professeur SOUTOUL le 13 mai 1966. Elle est en bon état général et la cytologie de CLASSE I confirme la bonne santé apparente de la malade

- Un nouvel examen est pratiqué le 18 mai 1967; il est strictement négatif au point de vue clinique et cytologique.

CHAPITRE IV

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

ET

REFLEXIONS A PROPOS DES OBSERVATIONS.

D'après les méthodes thérapeutiques classiques et à l'aide des observations citées au chapitre précédent, nous essaierons de préciser les indications thérapeutiques en présence d'un "épithélioma intra-épithélial" (E. I. E.) de la partie basse du tractus génital :

- d'une part, dans le cas du vagin et de la vulve ;
- d'autre part, dans le cas du col uterin.

Ceci nous permettra d'émettre nos réflexions au sujet de ces observations.

- INDICATIONS THERAPEUTIQUES DEVANT UN E. I. E. DU VAGIN ET DE LA VULVE.

1°)-Le vagin.

En raison de la très grande rareté de l'"épithélioma intra-épithélial" primitif du vagin par rapport à celui accompagnant ou succédant à un carcinome "in situ" ou invasif du col, il convient d'insister sur la prévention de l'"épithélioma intra-épithélial" du vagin en tant qu'extension d'un épithélioma du col.

Il existe deux façons de prévenir cette lésion :

a) l'excision d'une collerette vaginale habituellement de 2 cm de large pour un "épithélioma intra-épithélial" et de 4cm pour un épithélioma invasif du col. Mais la possibilité de foyers multiples avec atteinte de la partie inférieure du vagin ne peut faire de l'ablation d'une collerette vaginale une telle solution satisfaisante.

C'est pourquoi le test de Schiller garde toute sa valeur.

b) le test de Schiller montre en effet la présence et l'étendue d'une muqueuse anormale indiquant ainsi la largeur de la collerette qui doit être enlevée. Des prélèvements biopsiques doivent être faits sur toutes les surfaces incolores du col et du vagin lorsque toute la muqueuse anormale n'a pas pu être enlevée.

Lorsque l'"épithélioma intra-épithélial" du vagin est confirmé, les indications thérapeutiques sont les suivantes :

I- Femme Jeune à lésion très limitée.

Exérèse partielle du vagin (colpectomie partielle) passant à distance des lésions suivie de l'étude anatomopathologique de la pièce d'exérèse.

II - Femme jeune à lésion dépassant l'exérèse limitée.

Colpectomie totale avec hystérectomie totale inter-annexielle.
Pour permettre de conserver une vie génitale une néo-cavité vaginale peut être faite immédiatement ou dans un deuxième temps.

III - Femme au voisinage de la ménopause.

Colpectomie totale avec hystérectomie totale otant les annexes.

IV - Femme agée ou de mauvais état général.

On préférera la curiethérapie intra-vaginale, en raison de sa facilité d'application.(68) Quelles que soient les méthodes utilisées, une surveillance clinique et par frottis s'impose pendant de nombreuses années.

2°)- La vulve.

On ne saurait trop insister sur la nécessité d'un traitement préventif des états précancéreux vulvaires qu'il s'agisse de Kraurosis ou de leucoplasie. Un traitement oestrogénique général et local permet le plus souvent d'éviter leur dégénérescence.

- EN PRINCIPE, le traitement consistera en une vulvectomie totale relativement superficielle, d'une part, en raison de la nature très souvent multicentrique de cette lésion, de l'âge avancé des malades, et enfin de l'intervention bénigne qu'est la vulvectomie totale supportée même par des malades fatiguées.

- CHEZ LA FEMME ENCORE EN ACTIVITE GENITALE, OU CHEZ LA FEMME JEUNE des interventions limitées (vulvectomies partielles) peuvent être envisagées à condition d'être sûr d'une localisation étroite et de pouvoir

suivre ces malades par des frottis répétés pendant un grand nombre d'années.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES DEVANT UN E. I. E. DU COL

Avant de poser toute indication thérapeutique devant un "épithélioma intra-épithélial" du col il est de rigueur devant tout diagnostic d'"épithélioma intra-épithélial" de rechercher un épithélioma "in situ" ou invasif associé.

Si une nouvelle biopsie associée à un curetage de l'endocol n'apporte aucun élément diagnostic nouveau une conisation ou une amputation permettra à la fois le diagnostic d'un épithélioma invasif, et le traitement s'il s'agit bien d'un épithélioma "in situ" du col isolé. De plus, la preuve du diagnostic de l'épithélioma "intra-épithélial" isolé sera donnée par l'examen des coupes en série de la pièce d'exérèse. Quel que soit le traitement définitif choisi, il doit s'efforcer d'enlever la totalité de la lésion.

I. Si la femme est agée ou au voisinage de la ménopause, bien que nous ayons toute latitude pour imposer le sacrifice fonctionnel, nous préférons une amputation systématique du col, à une hystérectomie totale.

Bien qu'il s'agisse d'une intervention de sécurité elle constitue un handicap sérieux à l'exérèse élargie et à la curiethérapie en cas de découverte d'invasion sur la pièce opératoire. Lorsque le diagnostic préopératoire d'"épithélioma intra-épithélial" est extrèmement probable, et que l'on veuille chez ces femmes agées, et en bon état général, éviter une deuxième anesthésie on peut être amené à pratiquer d'emblée une hystérectomie ; il en est de même si une lésion haute justifie plus qu'une amputation.

II. Si la femme est plus jeune et ne désire plus d'enfant l'amputation du col est choisie de préférence à la conisation. Elle n'en présente pas les inconvénients hémorragiques et permet une exérèse plus étendue

Elle doit emporter deux centimètres de collerette vaginale, se limiter en haut à la région sous jacente à l'isthme, et associer un double curetage biopsique isthmique et corporéal.

III. Si la femme est jeune et n'a pas encore d'enfant ou en souhaite, on peut se contenter d'une conisation mais il faudra :

- une belle pièce d'exérèse qui permette à coup sûr d'éliminer des signes anatomopathologiques d'invasion dans les limites du prélèvement,

- et être sûr qu'une surveillance attentive clinique et cytologique pourra être poursuivie pendant des années à raison d'un examen tous les trois mois pendant la première année suivant l'intervention, tous les 6 mois pendant la seconde année, puis tous les deux ans pendant une dizaine d'années.
  Cette méthode permettra d'une part, de conserver le potentiel génital de la patiente, et d'autre part, elle n'empêchera pas de reconsidérer le problème à la moindre alerte cytologique.
  Si le terrain n'est pas favorable à cette surveillance prolongée, il est préférable de faire une hystérectomie d'emblée.

IV. Problème de l'épithélioma intra épithélial du col restant

Il est à remarquer qu'après hystérectomie, l' "épithélioma intra-épithélial" du col utérin est plus fréquent.

Quelles causes peuvent être retenues pour expliquer cette fréquence ? Peut-être s'agit-il des modifications de la sécrétion hormonale consécutives à l'intervention ? Ou bien d'une altération antérieure du col associé aux lésions qui ont justifié l'hystérectomie subtotale ? Ou encore, d'une mauvaise vascularisation qui prédispose aux dysplasies.

De ce fait, la découverte d'un "épithélioma intra-épithélial" sur col restant exige un examen encore plus attentif avant d'entreprendre un traitement de l'épithélioma "in situ". Il faut bien s'assurer qu'il n'y a pas d'invasif de l'endocol associé dont la découverte impose une curiethérapie ou une cobaltothérapie avant l'amputation large avec curage ganglionaire. Lorsque la preuve de l'épithélioma "in situ" isolé a été faite, on peut pratiquer une amputation du col restant, c'est-à-dire une colpocervicectomie simple sans aller jusqu'à la solution trop extrême à notre avis préconisée par HUGUIER d'une colpocervicectomie élargie à minima avec lymphadenectomie. A l'inverse la curiethérapie systématique isolée préconisée par les auteurs Lyonnais ne paraît pas plus logique.

En outre, un problème thérapeutique difficile est posé par la découverte à postériori, sur la pièce d'exérèse d'une colpocervicectomie simple, d'une invasion qui exige une irradiation des paramètres, dangereuse au fond d'un vagin au contact des anses grêles non protégées par le bloc cervico -utérin.

REFLEXIONS SUR NOS OBSERVATIONS

La conduite thérapeutique définie ci-dessus peut résumer notre point de vue actuel sur la question. Mais il pourra être difficile d'inclure chaque cas particulier, toujours plus ou moins complexe, dans ce schéma général.

L'ensemble de ces indications thérapeutiques nous amène à émettre quelques réflexions au sujet des observations rapportées au chapitre précédent. Il ne s'agit pas pour nous d'émettre des critiques à posteriori toujours faciles lorsque les éléments anatomopathologiques sont connus au complet, mais de nous livrer à la recherche des enseignements à retirer de ces cas cliniques.

L'observation "EPITHELIOMA INTRA-EPITHELIAL" du vagin n'a pas posé de problèmes thérapeutiques particuliers. En effet, bien qu'une vaginectomie totale soit une intervention peu choquante, les antécédents d'incontinence d'urine traités par colpohystérectomie vaginale avec suture des faisceaux de Halban, l'état sénile de la malade, ont plaidé en faveur du traitement par radium intra-vaginal en raison de sa facilité d'application. Une surveillance stricte de la cytologie vaginale est pratiquée chez cette malade pour prévenir une récidive locale.

- En ce qui concerne le CANCER DU COL UTERIN, nous pouvons par contre, nous livrer à quelques considérations.

- Dans les observations n°8, 9 & 10 un traitement institué plus rapidement aurait permis d'éviter le passage à l'invasion, et de recourrir

chez ces femmes encore jeunes à un traitement trop mutilant.

- Dans l'observation n°9, la découverte d'une dysplasie cervicale de CLASSE III a conduit à l'hystérectomie totale sans aucune biopsie préalable. Une conisation ou une amputation aurait permis de diagnostiquer l'invasion et de choisir une thérapeutique appropriée pour cette lésion de Stade I, associant agents physiques et chirurgie large.

- Dans l'observation n°7, le diagnostic d'"épithélioma intra-épithélial" aurait dû être suivi d'une conisation afin de préciser le diagnostic histologique.

Ainsi, l'hystérectomie complétée par cobaltothérapie aurait été évitée chez cette malade encore jeune présentant un épithélioma "in situ" isolé, et qui se plaint surtout actuellement des séquelles du traitement mixte excessif qui lui a été appliqué.

- A l'inverse, dans l'observation n°10, devant la suspicion d'invasion lors d'une première biopsie, la preuve de l'invasion aurait dû être faite afin d'éviter un traitement trop limité. Devant cet épithélioma pavimenteux stratifié spino-cellulaire infiltrant, une curiethérapie ou une cobaltothérapie associée à une amputation large du col avec curage ganglionnaire s'imposait.

- Enfin, chez toutes les malades des observations recueillies où la preuve d'un épithélioma "in situ" isolé monofocal a été faite, l'éventualité d'un foyer néoplasique associé passé inaperçu ou d'une récidive, a entrainé les cliniciens à suivre les malades pendant très longtemps à l'aide des examens cliniques et cytologiques de façon régulière.

Pour toutes ces observations, cette surveillance n'a pas entrainé de découvertes positives.

- Bien que nous n'en ayons pas rapporté d'observations, il est important de souligner que la découverte fortuite d'un "épithélioma intra-épithélial" sur une pièce d'amputation permet de conseiller des frottis vaginaux systématiques avant les cures chirurgicales des prolapsus et l'examen anatomopathologique soigneux de toute pièce d'exérèse cervicale aussi bien par voie haute que par voie basse.

Les dix observations utilisées pour cette thèse, si elles peuvent faire l'objet de réflexions instructives à postériori, montrent que les médecins gynécologues et chirurgiens qui ont à suivre et à traiter ces malades connaissaient parfaitement les dépistages modernes et les attitudes thérapeutiques à observer devant le diagnostic d'un "épithélioma intra-épithélial". Ces médecins se sont montrés préoccupés de ne pas ignorer des associations possibles d'invasion.

Le but de notre travail était avant tout de bien préciser cette attitude de prudence devant cette forme de cancer ; qui permet d'espérer une guérison définitive.

L'association du médecin dépisteur, du médecin traitant, du cytologiste, de l'anatomopathologiste et du chirurgien est absolument nécessaire pour adopter et faire adopter à la malade sans aucune réticence une solution thérapeutique définitive, la moins mutilante possible tenant compte de la localisation anatomique et des associations possibles de l'"épithélioma intra-épithélial".

C O N C L U S I O N S

Les multiples problèmes posés par l'"épithélioma intra-épithélial" montrent que nous sommes encore à un moment de nos connaissances Elles doivent donc nous inciter à la prudence.

Le diagnostic de l' épithélioma "in situ" étant fait grâce au dépistage systématique et à l'examen de toutes les consultantes de gynécologie il faudra à tous prix éviter certains écueils.

- devant l'' épithélioma "in situ" suspecté sur des frottis de CLASSE III et à fortiori de CLASSE IV , il faudra agir sans attendre l'explosion et l'invasion. Cela paraît banal, et pourtant dans certaines de nos observations, les médecins traitants et même les gynécologues n'ont pu décider rapidement les malades à des prélèvements biopsiques immédiats.

- après le diagnostic d'épithélioma "in situ" précisé sur biopsie, on ne se contentera pas de la solution thérapeutique sollicitée le plus souvent par les malades qui est l'hystérectomie totale, sans contrôle préalable du col. On peut en effet avoir la surprise de découvrir une invasion non soupçonnée dans l'endocol, pour laquelle on est géné dans le traitement physio-thérapeutique complémentaire sans possibilité par ailleurs d'un élargissement de l'exérèse et d'un curage ganglionnaire.

- à l'inverse, l'"épithélioma intra-épithélial" isolé, monofocal ne doit pas entrainer à cause de la"cancerophobie" de la malade des solutions thérapeutiques excessives du type Radium-thérapie plus hystérectomie totale élargie, suivie de cobaltothérapie. Une simple conisation ou une amputation supra-vaginale du col suffisent la plupart du temps pour guérir définitivement ces malades.

- une surveillance stricte par frottis vaginaux, réguliers et s'espaçant progressivement dans le temps, est impérativement nécessaire dans les suites des opérations conservatrices idéales à minima préconisées au chapitre du traitement.

L'enseignement majeur à retenir de la série d'observations relatées dans ce travail, devant tout diagnostic formel sur biopsie d'"épithélioma intra-épithélial" de la filière cervicovaginale, est résumé par cette phrase écrite par A. HERTIG et M. GORE :

"Jusqu'à ce qu'un carcinome invasif soit éliminé par une seconde série de biopsies multiples et un curetage endocervical, le diagnostic histologique d' épithélioma "in situ" doit signifier tant pour l'anatomopathologiste que pour le clinicien, que la patiente peut bien être porteuse d'un épithélioma invasif du col".

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

B I B L I O G R A P H I E

1 - ANDERSON (A. F.)
Traitement et surveillance du cancer non invasif du col utérin
Journal of Obstetrics and Gynecology of the British Commonwealth
1965, 72, 171-177.

2 - BOUTSELLIS (J. G.), ULLERY (J. C.)
Carnimome intra épithélial du col pendant la grossesse.
A. J. Obstetrics and Gynecology, 1964, 90, 5, 593-609.

3 - CARTIER (R.)
Recherches comparatives colpophotographiques et Histopathologiques
sur les lésions dystrophiques et cancéreuses du col utérin.
Gyn. Obst. (Paris), 1964, 63, 4, 451-476.

4 - CONGRES D'ALGER-TUNIS 1952.
FUNCK BRENTANO (P.) MORICARD (R.) PALMER (R.) DE BRUX (J.)
Epithelium pavimenteux intraépithélial du col utérin.
Sociétés de Gynecologie et d'Obstétrique de langue française.

5 - CONGRES FRANCAIS DE CHIRURGIE (57e) 1955.
ROUX - FUNCK BRENTANO - LAMARQUE - BACLESSE - MORICARD.
K du col aux stades 0 et 1.

6 - CONGRES de NANCY (XIXe) Mai 1951 (Rapporteurs E. HERVET, J. HUGUIER)
La chirurgie de l'épithélioma intra-épithélial.

7 - COPLN HAVER, SALZMAN, WRIGHT
Carcinome in situ du vagin.
A. J. Obstetric, and Gynec 1964, 86, 7, 962-969.

8 - DAVID BARCLAY, CONRAD COLLINS.
Epithelioma intra epithelial de la vulve.
A. J. Obst. and Gynec. 1963, 86, 1, 95-106.

9 - DEAN (R.E.) ISELL (N.P.) WOODARD (D.E.)
Carcinome in situ du col utérin et grossesse
A. J. Obst. and Gyn. nov. 1962, 20, 5.

10 - DE BRUX (J.), DUPRE-FROMENT (J.)
Zones de bordure des carcinomes épidermoïdes du col utérin : étude
histologique et pronostique.
Gynec. et Obst. (Paris) 1964, 63, 519-542.

11 - DEL REGATO.J.D. COX
Roentgentherapie transvaginale dans le traitement conservateur du
carcinome in situ du col.

Radiology, juin 963,8., 3, 1090-1095. (Bibliographie).

12 - DE ROM (R.) BODDAERT (J.) THIERY (M.)
Carcinome in situ de la vulve
Bull. Soc. Belg. Gyn. Obst. 1959, 29, 4, (Bibliographie).

13 - EDWARD (H.) COPENHAVER (M.D.)
Carcinome in situ du vagin
A. J. Obst. and Gynec. Aout 1964,69, 7, p 962-969.

14 - ENTERLIGNE (H. T.)
Cancer du col : introduction, Stade 0.
J. A. M. A. juillet 1963, 193, 3, 212, 222.

15 - LTON (M.) PARKER (R.A.)
La nature de la maladie de Paget de la vulve (une étude de 2 cas)
J. of Obst. and Gynec. of The British Emp. avril 1958, 65, 2, 284-87.
9 fig, (bibliographie).

15bis-FORAKER (G.)
Délimitation cytologique et cytochimique du carcinome intra-épithélial du col utérin.
Revue française gyn. Obst. 1959, 54, 421-426.

16 - FRANCOIS (G.)
Détection précoce et traitement de l' LIE du col utérin.
Acta Chirurgica Belgica, Dec. 1964, 9.

17 - FRUHLING - LICHTFUS - GARDAR - LEGAL.
Récidive vaginale et nouvelle localisation vaginale d'un épithélioma in situ du col.
Rev. Franç. gyn. Obst. 1959, 54, 21-27.

18 - FUNCK-BRENTANO (P.)
Des indications de l'hysterectomie totale et de l'hysterectomie élargie dans les cancers intra-épithéliaux.
Rev. Franç. Gyn. Obst. Dec. 1961, 56, 12, 831-836.

19 - FUNNEL (J. D.) MERRIL (J. A.)
Récidives apres traitement des cancers du col au stade intra-épithélial.
Surgery, gynecology and obstetrics, juillet 1963, 1, 117.

20 - GAUSS.
Traitement du développement atypique épithelial (Cancer du col stade 0)
Zentrabblatt fun Gynäk 1955, 1,87, p 833-835.

21 - GARDINER (S. H.) STOUT (F. E.) ARLOGAST (J. L.) HUBER (C.P.)
Carcinome intraépithélial de la vulve.
A. J. Obst. and Gyn. mars 1953, 65, 3, 539-549, 6 fig. (Biblio.)

22 - GOLL (L.)
Affections precancereuses de la vulve
J. M. C (Gynécologie) 1954, 350, 10.

23 - GOMPEL (C.)
Anatomie pathologique gynecologique et obstetricale.
Editions Arscia 1963.

24 - GREEN (J.) ULFELDER (H.) Meigs (J. V.)
Carcinome épidermoïde de la vulve - 238 cas.
A.J. Obst. and Gynec. 1958, 75, 834 (Bibliographie)

25 - GUSBERG (S.B.) MARSHALL (D.)
Carcinome intra-épithélial du col.
A. J. obst. and Gyn. 1952, 19, 713.

26 - Mme HAGUENAUER
Epithélioma in situ du col uterin a foyers multiples.
These Paris 1963 n°136.

27 - HELD (E.)
Le diagnostic des épitheliomas intra épithéliaux au cours de la gestation.
Rev. Franç. Gyn. Obst. DEC. 1961, 56, n°12, 808-809.

28 - HERBERT, Mc PHERSON (A.) DIDDLE (A. W.) WILLIAM (H.) GARDNER & PERRY WILLIAMSON.
Carcinome épidermoïde du col, du vagin et de la vulve : une maladie régionale.
A. J. Obst. and Gynec. Feb. 1963, 21, 2 145-149

29 - HUGUIER (J.)
Des indications de l'amputation du col.
Rev. Franç. de Gyn. et Obst., Dec. 1961, 56, 12, 827-830.

30 - HUGUIER (J.)
Conduite à tenir en présence d'un épithelioma intra épithélial du col utérin.
Entretiens de Bichat, Chirurgie et spécialités 1962.

31 - Mme HUNAULT-GATINAIS.
Cancers primitifs du vagin à propos de 2 cas d'épithélioma primitif du vagin
These médecine Paris 1964.

32 - IKLE (A.)
Maladie de Bowen de la vulve
Gynecologia 1959, 147, 382-389.

33 - JEFFCOATE (T.N.A.) DAVIE (I.B.) HARRISSON (C.U.)
Carcinome intra épidermique (maladie de Bowen) de la vulve.
C. R. de 2 cas.
J. Obst. and Gynec. of the British Emp. oct. 1964, 51, 5, 377-385
12 Fig (biblio.)

34 - JORDAN (M.) BADER (G. M.) DAY (L.)
Carcinome in situ du col et lésions associées.
A. J. of Obst. and Gynec. May 1964, 89, 2, 160-182.

35 - KAUFMANN (C.)
Les épithéliomas intra épithéliaux au cours de la gestation.
Rev. Franç. de Gyn. et Obst., Dec. 1961,56, 12, 799 - 802.

36 - KOSTIC (P.)
Carcinome in situ, diagnostic et traitement.
Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. 1961, 13,4, 304-310.

37 - KOTTMEIER (H.L.)
Evolution et traitement des epitheliomas.
Rev. Franç. de Gyn. et Obst. Dec. 1961, 56, 12, 821-825.

38 - KRILGER (J. S.)Mc CORMACK (L.J.)BRADLEY (. F.)
A. J. of Obst. and Gyn. Mai 1953, 86, 1, 120-129.

39 - LACOUR (J.) COHEN (J.)
Cancer de la vulve, considerations pronostiques et thérapeutiques à propos de 163 cas.
Gyn. Obst. (Paris) 1954, 53, 1 ,69-83.

40 - LECKIE (F. H.)
Maladie de Bowen de la vulve, (C. R. de 2 cas)
J. Obst. Gynec. British Emp.
Avril 1955, 62, 288-290 (Bibliographie).

41 - LEWIS (T.L.T.)
Traitement du carcinome in situ du col
Proc. of the Royal Soc. of Med. Oct. 1966, 59, 10, 986-988.

42 - MANUS, HUTCHINS.
Rapport entre Carcinome in situ du vagin et le diagnostic précoce du cancer du vagin.
A. J. Obst. and Gyn. Aout 1961.

43 - MARCUS (S.L.)
Carcinomes multiples à cellules squameuses du col, du vagin et de la vulve.
A. J. Obst. and Gyn. 1960, 80, 302.

44 - MICHALKIEWICZ
A propos du diagnostic et du traitement du cancer in situ du col
Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. - Janv. mars 1966, 18, 1, 10-12.

45 - MICHALZIK , OBER
Cytologie positive du col : son explication histologique et le choix décisif du traitement.
Geburtsh U. Frauenheilk 1966, 26, 2, 202-222.

46 - MINASSIAN (H. J.)
Diagnostic et traitement actuel de l'Epithelioma intra épithelial du col utérin à la clinique gynecologique de Lyon.
These Lyon 1965, n° 17.

47 - MOERTEL (CH. G.)
Origine multicentrique des carcinomes malins multiples primitifs
Multiple primary malignant neoplasms 1966.

48 - MORAN (J.P.) ROBINSON (H. J.)
Carcinome in situ primitif du vagin (rapport de 2 cas)
Obstetrics - gynecology, sept. 1962, 20,3, 405-409.

49 - MORICARD (R.) PAPATHEODOROU (B.)
Les anomalies de nombre et de position des chromosomes : une nouvelle méthode de diagnostic des épithéliomas intra-épithéliaux du col utérin en dehors de la grossesse.
Gyn. Obst. 1953, 52, 251-257.

50 - MORICE (P.)
Epithelioma intra épithélial pavimenteux du coluterin
Contribution à l'étude anatomoclinique de 135 cas.
Thèse Paris 1954 (Foulon, éditeur) 142 bis.

51 - MORICE (P.)
Evolution et traitement de l'épithélioma intra-épithélial du col utérin à l'Hopital Broca de 1950 à 1962.
Rev. Franç. gyn. et Obst. Février 1965, 60 2, 115-123.

52 - MOSLER (V. W.) ERKRATH (F.A.) RANDOW (H.)
Expériences thérapeutiques dans le "Cancer in situ"
Geburtsh. u. Frauenheilk, 1966, 26, 9, 1288-1297.

53 - MUSSET (R.)
Evolution clinique des epithéliomas intra épithéliaux au cours et apres la gestation.
Rev. Franç. gyn. et Obst. Dec. 1961, 56, 2, 803-807.

54 - PAPANICOLAOU (G. N.) TRAUT (H.F.)
Diagnostic du cancer uterin par le frottis vaginal.
The Commonwealth Fund, New York 1943.

55 - PARKER (R.T.) CUYLER (W.K.) KAUFMANN (A.A.) CARTER (B.)
THOMAS (W.L.) CREADICK (R.N.) TURNER (V.H.) PEETE (C.H.)
CHERNY (W.B.)
Cancer intra épithélial du col (Stade 0)

(C. R. 485 cas)
A. J. Obst. Gynec. Oct. 1960, 80, 4, 693-710.

[illegible] - PETERSEN (O.)
Transformation des épithéliomas intra-épithéliaux en épithéliomas invasifs.
Rev. Franç. Gyn. Dec. 1961, 56, 12 815-820.

57 - PETERSON (W.F.) ROBINSON (H.M.)
Epithélioma intra épithélial(maladie de Bowen) de la vulve.
Arch. Derm. Mai 1955-71, 5 615-617. (Bibliographie).

58 - PHAN QUANG-NHUT
Maladie de Paget de la vulve.
Thèse Paris 1964.

59 - ROBERT (H. G.)
Problèmes posés par le début endocervical des epitheliomas du col de l'uterus.
Rev. Franç. Gyn. Obst., Dec. 1961; 56, 12, 747-750.

60 - [illegible] (I.C.)
Am. J. Obst. 1910; 62, 568.

61 - SCHAUENSTEIN (W.)
ARCH. Gynäck, 1906, 85, 576.

62 - TAILHEFER (A) PILLERON (J.P.)
Traitement électrochirurgical des épithéliomas de la vulve.
Bull. Ass. Franç. Cancer, 1949, 40, 2, 98-103.

63 - VARANGOT (J.) GUIGUET-CHABAUD (C.)
Tumeurs malignes de l'utérus, le cancer du col à son stade intra epithelial.
E M C (gynecologie) 1959 597 A [illegible]

64 - WOODRUFF, HILDEBRANDT
Obst and Gyn., 1958, 12,414.

65 - YOUNGE(P), HERTIG (AT) ARMSTRONG (D)
Une étude de 135 cas de cancers in situ du col au "Free Hospital for women" Boston.
Am. J Obst. Gyn Nov. 1949, 58, 5

AUTRES REFERENCES :

66 - ARON (E.)
La prévention et le dépistage du cancer du col de l'utérus. "Une expérience Tourangelle".
Rev. Med. TOURS, 1966, 7, 423-434.

67 - DRAPIER (M.), PELLETIER (J.), COMBES (P) BENATRE (A.), SOUTOUL (J.H.)
Réflexions sur le diagnostic et le traitement de l'épithélioma intra-épithélial du col utérin
Société de Chirurgie de Tours et du centre Ouest, séance du 19 janvier 1966.

68 - DRAPIER (M.), PELLETIER (J.) SOUTOUL (J. H.)
Sur un cas d'"épithélioma intra-épithélial" primitif du vagin découvert sur pièce de colpohystérectomie pour prolapsus extériorisé
Bulletin des Sociétés de Gynécologie-Obstétrique - 1966, sept. Oct. 18,4,426-427.

69 - DUBOIS-BERTHIER (C.)
La prévention et le dépistage du cancer du col utérin.
Thèse TOURS 1966.

70 - FORAKER (G.)
Délimitation cytologique et cytochimique du carcinome intra-épithélial du col utérin.
Rev. Franç. gyn Obst. 1959, 54, 421-426.

71 - FRUHLING (L.), PHILIPPE (E.) RENAUD (R.)
Epithéliomas intra-épithéliaux pavimenteux du col utérin.
Annales d'Anatomie Pathologique, 1962, 7, p187, p 387, p 487.

72 - GALVIN (G A.) TE LINDE (R. W.)
L'état actuel de la question du cancer cervical non invasif.
Am J. Obst. Gyn. Janvier 1949, 57, 1, 15-36.

73 - HERTIG (A.T), GORE (H.)
Female genitalia
Pathology - Anderson - 1961. IVe Edition - Mosby.

74 - MOULONGUET (P.), MALLET (L.), LE HOUEROU
A propos du traitement du cancer de la vulve.
Bull. Ass. Franç. Et. - Cancer, 1949, 36, 4, 274-276.

e Président de Thèse
rofesseur P.A. RICHARD.

Vu, le Doyen de la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de TOURS.
Professeur G. DESBUQUOIS.

permis d'imprimer,
Recteur de l'Académie d'ORLEANS,
ANTOINE.

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Chers Condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !